

B2

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
7 septembre 2001 (07.09.2001)

(10) Numéro de publication internationale  
PCT WO 01/64634 A1

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07D 205/04, 401/12,  
403/12, 417/12, A61K 31/397, A61P 25/00

(74) Mandataire : MORVAN, Michèle; Aventis Pharma S.A.,  
Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165  
Antony Cedex (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR01/00602

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,  
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,  
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,  
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international : 1 mars 2001 (01.03.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
00/02776 3 mars 2000 (03.03.2000) FR

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant : AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, av-  
enue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs: ACHARD, Daniel; 26, rue Adrien Tessier,  
F-94320 Thiais (FR). BOUCHARD, Hervé; 7, allée de la  
Prévôté, F-94320 Thiais (FR). BOUQUEREL, Jean; 40,  
rue de l'émancipation, F-93700 Drancy (FR). FILOCHE,  
Bruno; 9, avenue de Ceinture, F-94000 Créteil (FR).  
GRISONI, Serge; 17, rue Bebeuf, F-94600 Choisy le Roi  
(FR). HITTINGER, Augustin; 11, rue Galliéni, F-91430  
Igny (FR). MYERS, Michael; 3, allée du Prieuré, F-78860  
Saint Nom la Breteche (FR).

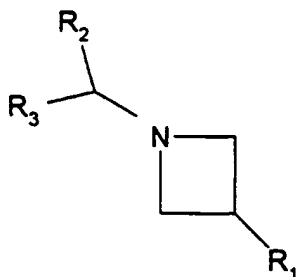
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING AZETIDINE DERIVATIVES, NOVEL AZETIDINE  
DERIVATIVES AND PREPARATION THEREOF

(54) Titre : COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES CONTENANT DES DERIVES D'AZETIDINE, LES NOUVEAUX DE-  
RIVES D'AZETIDINE ET LEUR PREPARATION

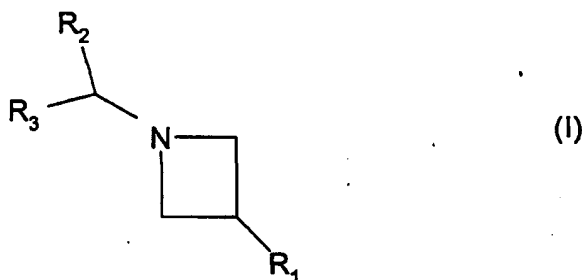


(57) Abstract: The invention concerns pharmaceutical compositions  
containing as active principle a compound of formula (I) wherein: R<sub>1</sub>  
represents a -N(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub>, -N(R<sub>4</sub>)-CO-R<sub>5</sub>, -N(R<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> radical or one of its  
pharmaceutically acceptable salts, the novel derivatives of formula (I), their  
pharmaceutically acceptable salts and their preparation.

(57) Abrégé : La présente invention concerne des compositions pharmaceu-  
tiques contenant comme principe actif au moins un composé de formule : dans  
laquelle R<sub>1</sub> représente un radical -N(R<sub>4</sub>)R<sub>5</sub>, -N(R<sub>4</sub>)-CO-R<sub>5</sub>, -N(R<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> ou un  
de ses sels pharmaceutiquement acceptables, les nouveaux dérivés de formule  
(I), leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leur préparation.

**COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES CONTENANT DES DERIVES  
D'AZETIDINE, LES NOUVEAUX DERIVES D'AZETIDINE  
ET LEUR PREPARATION**

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques  
5 contenant comme principe actif au moins un composé de formule :



ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, les nouveaux dérivés de  
formule (I), leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leur préparation.

Le composé de formule (I) pour lequel  $R_2$  et  $R_3$  représentent des radicaux  
10 phényle,  $R_1$  représente un radical  $-N(R_4)SO_2R_6$ ,  $R_4$  représente un radical  
phényle et  $R_6$  représente un radical méthyle est décrit comme intermédiaire  
de synthèse dans le brevet WO99/01451. Les autres composés et leurs sels  
pharmaceutiquement acceptables sont nouveaux et en tant que tels font  
partie de l'invention.

15 Dans la formule (I)

$R_1$  représente un radical  $-N(R_4)R_5$ ,  $-N(R_4)-CO-R_5$ ,  $-N(R_4)-SO_2R_6$ ,

$R_2$  et  $R_3$ , identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi  
parmi phényle, naphthyle et indényle, ces aromatiques étant non substitués ou  
substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy,  
20 trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  $-CO-alk$ , cyano,  $-COOH$ ,  $COOalk$ ,  
 $-CONR_7R_8$ ,  $-CO-NH-NR_9R_{10}$ , alkylsulfanyle, alkylsulfinyne, alkylsulfonyl ,

alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle ou  
 -alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle,  
 benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-  
 dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, furyle, imidazolyle,  
 5 isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrimidyle, quinolyle,  
 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques  
 pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy,  
 hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOH, COOalk,  
 -CO-NH-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -alk-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle,  
 10 alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou  
 hydroxyalkyle ,

R<sub>4</sub> représente un radical -C(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)-Het, -Het, -(CR<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)-Ar, Ar, cycloalkyle  
 ou norbornyle,

R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle,  
 15 -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, alcoxy, Ar, Het, -CH<sub>2</sub>Ar, -CH<sub>2</sub>Het ou  
 alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

R<sub>6</sub> représente un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>,  
 -alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, alcoxy, Ar, Het, -CH<sub>2</sub>Ar, -CH<sub>2</sub>Het ou alkyle éventuellement  
 substitué par 1 ou plusieurs halogène,

20 R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un  
 radical alkyle ou bien R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel  
 ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10  
 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi  
 oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou  
 25 plusieurs alkyle,

R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un  
 radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle

ou bien  $R_9$  et  $R_{10}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk ou -CO-NH<sub>2</sub>,

$R_{11}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, alcoxyalkyle, Ar, Het, -CH<sub>2</sub>Ar, -CH<sub>2</sub>Het ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

$R_{12}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, alcoxyalkyle ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

ou bien  $R_{11}$  et  $R_{12}$  forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un cycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

Ar représente un radical phényle, naphtyle ou indényle, ces différents radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, -CO-NH-NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, -alk-NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, -NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, alkylthioalkyle, formyle, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, Het, -O-alk-NH-cycloalkyle, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, hydroxy, hydroxyalkyle, -NHCOalk, NHCOOalk ou sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

alcoxy, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée,

$R_{13}$  et  $R_{14}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $R_{13}$  et  $R_{14}$  forment ensemble avec l'atome d'azote  
5 auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

$R_{15}$  et  $R_{16}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un  
10 radical alkyle ou bien  $R_{15}$  et  $R_{16}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

15 alk représente un radical alkyle ou alkylène.

Dans les définitions précédentes et celles qui suivent, sauf mention contraire, les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de carbone et les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 10 atomes de carbone.

20 Parmi les radicaux alkyle on peut citer les radicaux méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle, iso-butyle, tert-butyle, pentyle, hexyle. Parmi les radicaux alcoxy on peut citer les radicaux méthoxy, éthoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy.

Parmi les radicaux cycloalkyle, on peut citer les radicaux cyclopropyle,  
25 cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle.

Le terme halogène comprend chlore, fluor, brome et iode.

Parmi les hétérocycles représentés par Het, on peut citer les hétérocycles suivants : benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, cinnoline, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrazole, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, 5 pipéridine, pipérazine, triazole, furane, tétrahydroisoquinoline, tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy,  $\text{OCF}_3$  ou  $\text{CF}_3$ .

Les composés de formule (I) peuvent se présenter sous forme 10 d'énantiomères et de diastéréoisomères. Ces isomères et leurs mélanges font également partie de l'invention.

De façon préférentielle, les composés de formule (I) sont ceux pour lesquels

$R_1$  représente un radical  $-\text{N}(\text{R}_4)\text{R}_5$ ,  $-\text{N}(\text{R}_4)-\text{SO}_2\text{R}_6$ ,

$R_2$  représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs 15 halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  $-\text{CO}-\text{alk}$ , cyano,  $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ , hydroxyalkyle ou  $-\text{alk}-\text{NR}_7\text{R}_8$ ; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle, pyrimidyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, 20  $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ ,  $-\text{alk}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ , alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle ou hydroxyalkyle ,

$R_3$  représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  $-\text{CO}-\text{alk}$ , cyano,  $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ , hydroxyalkyle ou  $-\text{alk}-\text{NR}_7\text{R}_8$ ; soit un hétéroaromatique choisi 25 parmi les cycles pyridyle, pyrimidyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,

-CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -alk-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle ou hydroxyalkyle ,

R<sub>4</sub> représente un radical -C(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)-Het, -Het, -C(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)-Ar, Ar ou norbornyle,

- 5 R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, alcoxy, -CH<sub>2</sub>Ar, -CH<sub>2</sub>Het ou alkyle,

R<sub>6</sub> représente un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, alcoxy, -CH<sub>2</sub>Ar, -CH<sub>2</sub>Het ou alkyle,

- 10 R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

- 15 R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub>, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk ou hydroxyalkyle ou bien R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi  
20 oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, oxo, hydroxyalkyle ou -CO-NH<sub>2</sub>,

- R<sub>11</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, alcoxyalkyle, Ar, Het, -CH<sub>2</sub>Ar,  
25 -CH<sub>2</sub>Het ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

$R_{12}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, alcoxyalkyle ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

ou bien R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont  
5 rattachés un cycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

Ar représente un radical phényle ou naphthyle, ces différents radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy,  
10 -CO-alk, cyano, -CONR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, alkylsulfonyl, -alk-NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, -NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, hydroxy, hydroxyalkyle ou sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi  
15 oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, halogène, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée et, plus particulièrement, Het représente un hétérocycle choisi parmi benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrrole,  
20 pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, furane, tétrahydroisoquinoline et tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, halogène, alcoxycarbonyl, oxo, hydroxy, OCF<sub>3</sub> ou CF<sub>3</sub>.

R<sub>13</sub> et R<sub>14</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un  
25 radical alkyle ou bien R<sub>13</sub> et R<sub>14</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi



oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

$R_{15}$  et  $R_{16}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $R_{15}$  et  $R_{16}$  forment ensemble avec l'atome d'azote  
5 auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

Encore plus préférentiellement, les composés de formule (I) sont choisis  
10 parmi les composés suivants :

$R_1$  représente un radical  $-N(R_4)-SO_2R_6$ ,

$R_2$  représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano,  $-CONR_7R_8$ , hydroxyalkyle ou  $-alk-NR_7R_8$ ; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles  
15 pyridyle, pyrimidyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  $-CONR_7R_8$  ou hydroxyalkyle ,

$R_3$  représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano,  $-CONR_7R_8$ ,  
20 hydroxyalkyle ou  $-alk-NR_7R_8$ ; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle, pyrimidyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  $-CONR_7R_8$  ou hydroxyalkyle ,

$R_4$  représente -Het ou Ar,

25  $R_6$  représente un radical hydroxyalkyle ou alkyle,

$R_7$  et  $R_8$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $R_7$  et  $R_8$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi  
5 oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

Ar représente un radical phényle ou naphtyle, ces différents radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -CONR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, -alk-NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, -NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,  
10 hydroxy ou hydroxyalkyle,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, halogène, oxo, hydroxy et plus particulièrement, Het représente un  
15 hétérocycle choisi parmi benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, thiazole, thiadiazole, furane, tétrahydroisoquinoline et tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, halogène,  
20 alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, OCF<sub>3</sub> ou CF<sub>3</sub>,

$R_{13}$  et  $R_{14}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $R_{13}$  et  $R_{14}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi  
25 oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

R<sub>15</sub> et R<sub>16</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>15</sub> et R<sub>16</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi  
5 oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle.

Parmi les composés préférés, on peut citer les composés suivants :

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(6-chloropyrid-2-yl)-méthyl-sulfonamide,

10 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(6-éthylpyrid-2-yl)-méthyl-sulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-6-yl-méthyl-sulfonamide,

15 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-5-yl-méthyl-sulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-isoquinol-5-yl-méthyl-sulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthyl-sulfonamide,

20 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-oxyde-pyrid-3-yl)-méthylsulfonamide,

N-(1R,2S,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide,

N-(1R,2R,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]

- azétidin-3-yl)-méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(thiazol-2-yl)-méthyl  
5 sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-méthoxyphényl)-méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyphényl)-méthylsulfonamide,
- 10 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyméthyl-phényl)-méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(méthylsulfonyl)-3-aminobenzoate d'éthyle,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-isobutyl-pipérid-4-yl)-  
15 méthylsulfonamide,
- N-benzyl-N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}amine,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)amine,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)méthylsulfonamide,
- 20 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-3-yl-méthyl)-méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

5 (S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

10 (R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

15 (R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

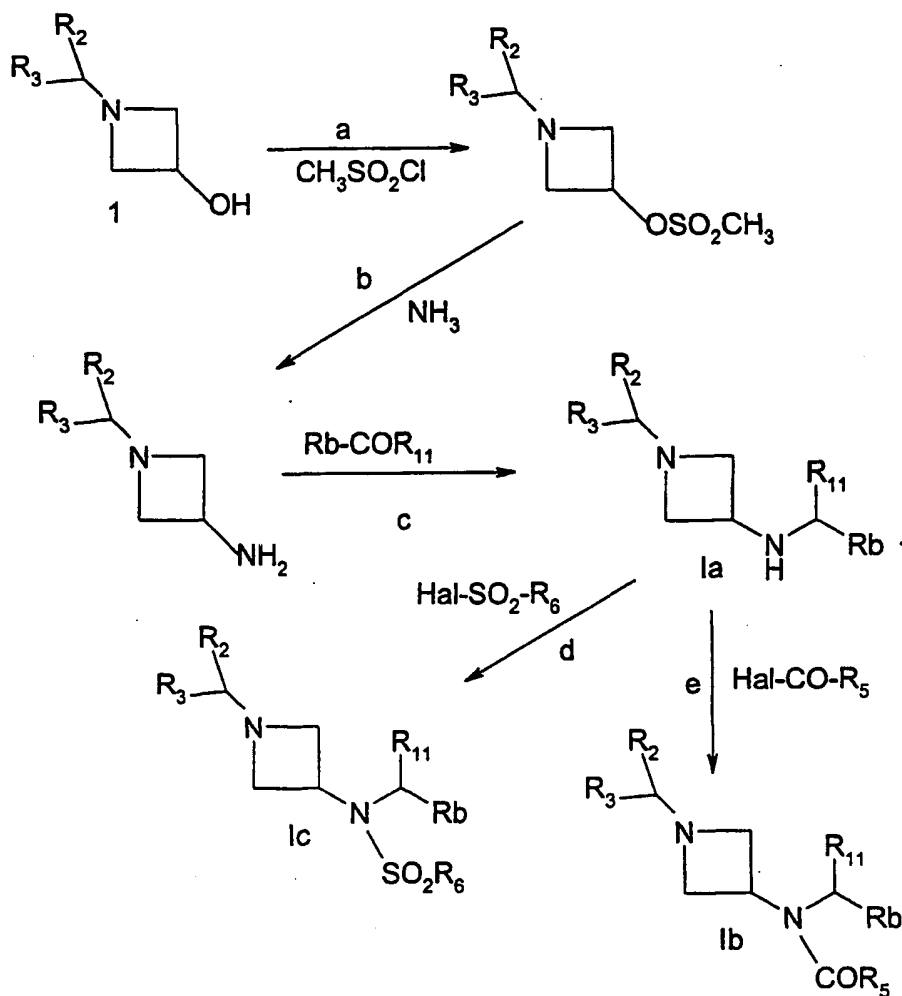
(S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

20 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-benzylsulfonamide,

leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Les composés de formule (I) pour lesquels  $R_1$  représente un radical  $-N(R_4)R_5$  dans lequel  $R_5$  est un atome d'hydrogène,  $-N(R_4)-CO-R_5$ ,  $-N(R_4)-SO_2R_6$ ,  $R_4$  est

un radical  $-C(R_{11})(R_{12})-\text{Ar}$  ou  $-C(R_{11})(R_{12})-\text{Het}$  et  $R_{12}$  est un atome d'hydrogène peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$  et  $R_{11}$  ont les mêmes significations que dans la  
 5 formule (I),  $R_b$  représente radical  $\text{Ar}$  ou  $\text{Het}$ ,  $\text{Ar}$  et  $\text{Het}$  ayant les mêmes significations que dans la formule (I) et  $\text{Hal}$  représente un atome d'halogène et de préférence chlore ou brome.

L'étape **a** s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, le dioxane, un solvant chloré (dichlorométhane,

chloroforme par exemple), à une température comprise entre 15 et 30°C, en présence d'une base telle qu'une trialkylamine (triéthylamine, dipropyléthylamine par exemple) ou au sein de la pyridine, à une température entre 0 et 30°C

- 5 L'étape b s'effectue de préférence au sein du méthanol, en autoclave, à une température comprise entre 50 et 70°C.

L'étape c s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), en présence de triacétoxyborohydrure de sodium et d'acide acétique, à une température voisine de 20°C

- 10 Les étapes d et e s'effectuent généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), en présence d'une amine telle qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), à une température comprise entre 5°C et 20°C.

- 15 Les dérivés  $\text{Rb-COR}_{11}$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus selon les méthodes décrites par exemple par R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor.

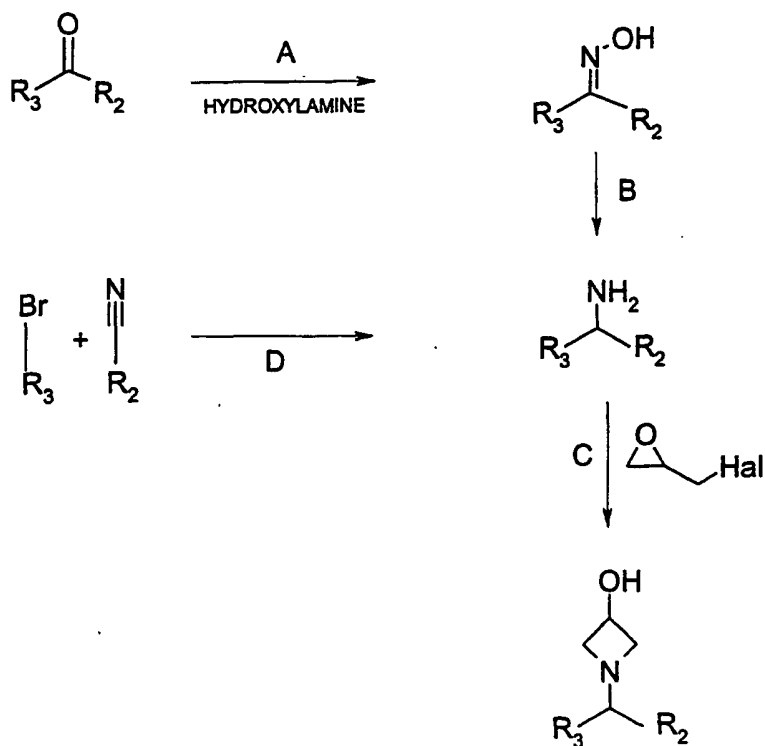
- 20 Les dérivés  $\text{Hal-SO}_2\text{R}_6$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus par halogénéation des acides sulfoniques correspondants, notamment in situ en présence de chlorosulfonylisocyanate et d'alcool, au sein d'un solvant halogéné (dichlorométhane, chloroforme par exemple).

Les dérivés  $\text{Hal-COR}_5$  sont commercialisés ou peuvent être préparés par halogénéation des acides carboxyliques correspondants, notamment in situ en présence de chlorure de thionyle au sein d'un solvant halogéné (dichlorométhane, chloroforme par exemple).

- 25 Les azétidinols 1 peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par KATRITZKY A.R et coll., J. Heterocycl. Chem., 271

(1994) ou DAVE P.R., J. Org. Chem., 61, 5453 (1996) et dans les exempl s.

On opère généralement selon le schéma réactionnel suivant :



dans ces formules  $R_2$  et  $R_3$  ont les mêmes significations que dans la formule  
 5 (I) et Hal représente un atome de chlore ou de brome.

Dans l'étape A, on opère de préférence au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique 1-4C (éthanol, méthanol par exemple), éventuellement en présence d'un hydroxyde de métal alcalin, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 10 Dans l'étape B, la réduction s'effectue généralement, au moyen d'hydrure de lithium et d'aluminium, au sein du tétrahydrofuranne à la température d'ébullition du milieu réactionnel.



Dans l'étape C, on opère de préférence au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique 1-4C (éthanol, méthanol par exemple), en présence d'hydrogénocarbonate de sodium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 5 Dans l'étape D, on opère selon la méthode décrite par GRISAR M. et coll. dans J. Med. Chem., 885 (1973). On forme le magnésien du dérivé bromé puis on fait réagir le nitrile, au sein d'un éther tel que l'éther éthylique, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. Après hydrolyse avec un alcool, l'imine intermédiaire est réduite  
10 *in situ* par du borohydrure de sodium à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

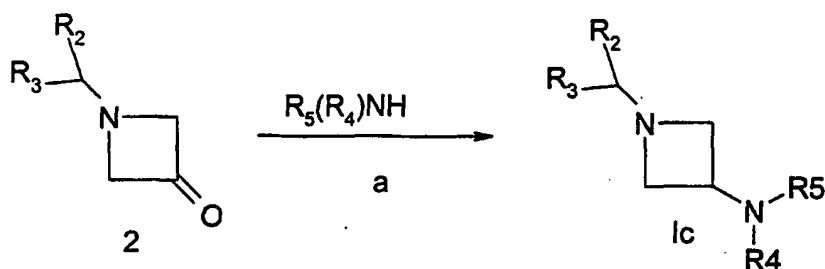
- Les dérivés  $R_2\text{-CO-R}_3$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par KUNDER N.G. et coll. J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 2815 (1997); MORENO-MARRAS M., Eur. J. Med. Chem., 23 (5) 477 (1988); SKINNER et coll., J. Med. Chem., 14 (6) 546  
15 (1971); HURN N.K., Tet. Lett., 36 (52) 9453 (1995); MEDICI A. et coll., Tet. Lett., 24 (28) 2901 (1983); RIECKE R.D. et coll., J. Org. Chem., 62 (20) 6921 (1997); KNABE J. et coll., Arch. Pharm., 306 (9) 648 (1973); CONSONNI R. et coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1809 (1996); FR-96-2481 et JP-94-  
20 261393.

- Les dérivés  $R_3\text{Br}$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par BRANDSMA L. et coll., Synth. Comm., 20 (11) 1697 et 3153 (1990); LEMAIRE M. et coll., Synth. Comm., 24 (1) 95 (1994); GODA H. et coll., Synthesis, 9 849 (1992);  
25 BAEUERLE P. et coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, 489 (1993).

Les dérivés  $R_2\text{CN}$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par BOUYSSOU P. et coll.,

J. Het. Chem., 29 (4) 895 (1992); SUZUKI N. et coll., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1523 (1984); MARBURG S. et coll., J. Het. Chem., 17 1333 (1980); PERCEC V. et coll., J. Org. Chem., 60 (21) 6895 (1995).

Les composés de formule (I) pour lesquels  $R_1$  représente un radical  $-N(R_4)R_5$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  ont les mêmes significations que dans la formule (I).

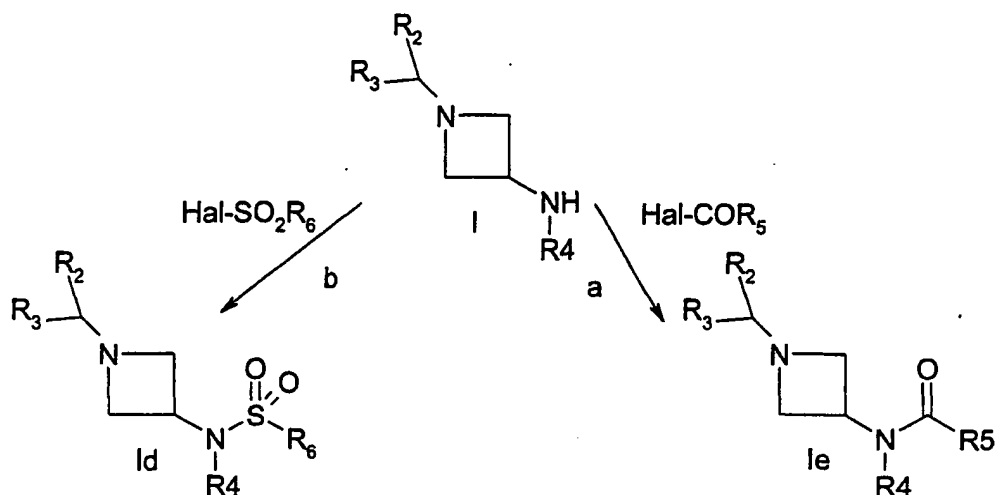
Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), en présence de triacétoxyborohydrure de sodium et d'acide acétique, à une température voisine de 20°C.

Les composés  $HN(R_4)R_5$  sont commercialisés ou peuvent être préparés selon les méthodes classiques connues de l'homme de l'art ou par application ou adaptation des méthodes décrites par Park K.K. et coll., J. Org. Chem., 60 (19) 6202 (1995); Kalir A. Et coll., J. Med. Chem., 12 (3) 473 (1969); Sarges R., J. Org. Chem., 40 (9) 1216 (1975); Zaugg H.E., J. Org. Chem., 33 (5) 2167 (1968); Med. Chem., 10, 128 (1967); J. Am. Chem. Soc., 2244 (1955); Chem. Ber., 106, 2890 (1973); Chem. Pharm. Bull., 16 (10) 1953 (1968); Bull. Soc. Chim. Fr., 835 (1962).

Les azétidinones 2 peuvent être obtenus par oxydation des azétidinoles correspondants, de préférence au sein de diméthylsulfoxyde, au moyen du

complexe trioxyde de soufre-pyridine, à une température voisine de 20°C ou au moyen de diméthylsulfoxyde, en présence de chlorure d'oxalyle et de triéthylamine, à une température comprise entre -70°C et -50°C.

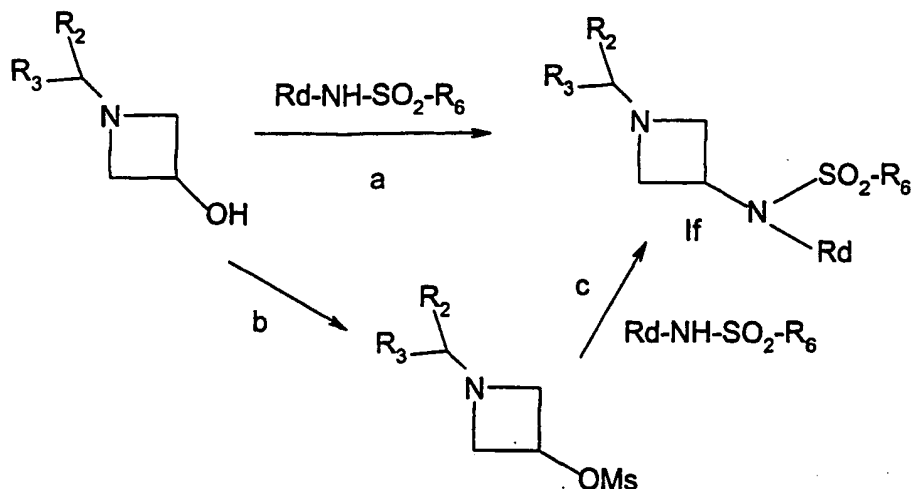
Les composés de formule (I) pour lesquels  $R_1$  représente un radical  
 5  $-N(R_4)COR_5$  ou  $-N(R_4)SO_2R_6$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène et de préférence chlore.

10 Les étapes a et b s'effectuent généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), en présence d'une amine telle qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), à une température comprise entre 5°C et 20°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels  $R_1$  représente un radical  
 15  $-N(R_4)-SO_2-R_6$  pour lequel  $R_4$  est un radical Het ou Ar peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_6$  ont les mêmes significations que dans la formule (I),  $Rd$  représente un radical  $Ar$  ou  $Het$  ( $Het$  et  $Ar$  ayant les mêmes significations que dans la formule (I)) et  $Ms$  représente un radical méthylsulfonyloxy.

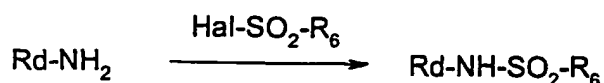
L'étape a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, en présence de triphénylphosphine et de diéthylazodicarboxylate, à une température comprise entre  $0^\circ C$  et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre  $15^\circ C$  et  $30^\circ C$ , en présence d'une base telle qu'une trialkylamine (triéthylamine, dipropyléthylamine par exemple) ou au sein de la pyridine, à une température entre  $0^\circ C$  et  $30^\circ C$ .

L'étape c s'effectue de préférence, au sein d'un solvant inerte tel que le dioxanne, en présence de  $CsCO_3$ , au reflux du mélange réactionnel.

Les dérivés pour lesquels Rd représente un hétérocycle azoté N-oxydé peuvent être réduits composé non oxydé selon la méthode décrite par SANGHANEL E. Et coll., Synthesis 1375 (1996).

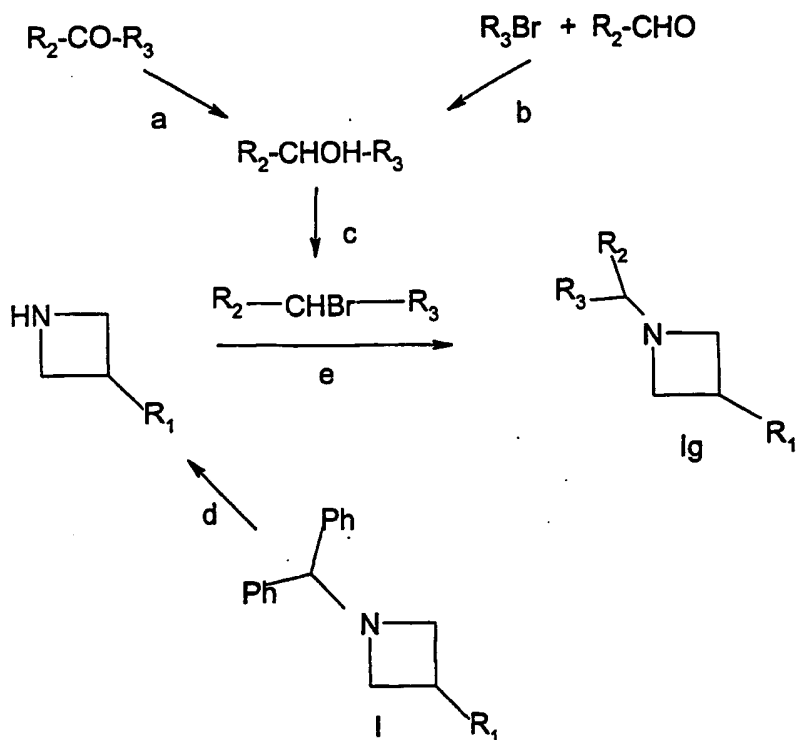
Les dérivés  $\text{Rd-NH-SO}_2\text{R}_6$  peuvent être obtenus selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules Hal représente un atome d'halogène et Rd représente un radical Het ou Ar. La réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre 15°C et 30°C, en présence d'une base telle qu'une trialkylamine (triéthylamine, dipropyléthylamine par exemple) ou au sein de la pyridine, à une température comprise entre 0°C et 30°C.

Les dérivés pour lesquels Rd représente un hétérocycle azoté N-oxydé peuvent être obtenus selon la méthode décrite par RHIE R., Heterocycles, 41 (2) 323 (1995).

Les composés de formule (I) peuvent également être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Ph représente un phényle.

L'étape a s'effectue généralement au sein d'un alcool tel que le méthanol, en  
 5 présence de borohydrure de sodium, à une température voisine de 20°C.

Dans l'étape b, on prépare le magnésien du dérivé bromé et le fait réagir, au sein d'un solvant inerte tel que l'éther éthylique ou le tétrahydrofurane, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

10 L'étape c s'effectue au moyen d'un agent d'halogénéation tel que l'acide bromhydrique, le bromure de thionyle, le chlorure de thionyle, un mélange de triphénylphosphine et de tétrabromure ou tétrachlorure de carbone, au sein de l'acide acétique ou un solvant inerte tel que le dichlorométhane, le

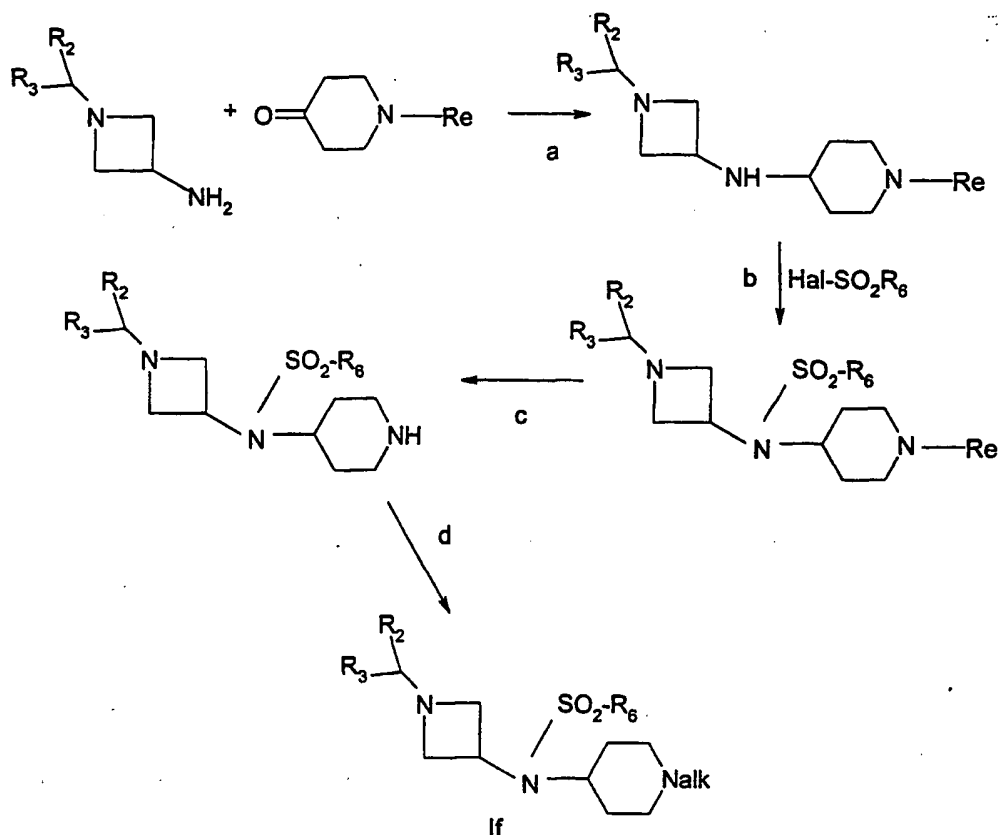
chloroforme, le tétrachlorure de carbone ou le toluène, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape d s'effectue au moyen d'hydrogène, en présence de charbon palladié, au sein d'un alcool tel que le méthanol, à une température voisine de 20°C.

- 5 L'étape e s'effectue au sein d'un solvant inerte tel que l'acétonitrile, en présence d'un carbonate de métal alcalin (carbonate de potassium par exemple) et d'iodure de potassium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 10 Les dérivés  $R_3Br$  et les dérivés  $R_2-CHO$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus selon les méthodes décrites par exemple par R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor.

- 15 Les composés de formule (I) pour lesquels  $R_1$  représente un radical  $-N(R_4)-SO_2-R_6$  pour lequel  $R_4$  est un radical pipérid-4-yle éventuellement substitué sur l'azote par un radical alkyle peuvent également être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>6</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (I), alk représente un radical alkyle et Re représente un radical tert-butylcarbonyloxy.

- 5 L'étape a s'effectue au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), en présence d'un hydruire tel que le triacétoxyborohydrure de sodium et d'acide acétique, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 10 L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), en présence d'une amine telle qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), à une température comprise entre 5°C et 20°C.



L'étape c s'effectue au moyen d'acide chlorhydrique, au sein du dioxanne, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape d s'effectue par tout moyen connu de l'homme de l'art pour alkyliser  
5 une amine sans toucher au reste de la molécule. On peut par exemple utiliser un halogénure d'alkyle, en présence d'une base organique telle que la triéthylamine, un hydroxyde de métal alcalin (soude, potasse par exemple), éventuellement en présence de bromure de tétrabutylammonium, au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, le diméthylformamide ou la  
10 pyridine, à une température comprise entre 20 et 50°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels  $R_1$  représente un radical  $-N(R_4)-SO_2-R_6$  pour lequel  $R_4$  est un radical phényle substitué par un radical pyrrolid-1-yle peuvent également être préparés par action de pyrrolidine sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel  $R_1$  représente un  
15 radical  $-N(R_4)SO_2R_6$  pour lequel  $R_4$  est un radical phényle substitué par un atome d'halogène.

Cette réaction s'effectue de préférence, au sein du diméthylsulfoxyde, à une température comprise entre 50 et 95°C.

Il est entendu pour l'homme du métier que, pour la mise en oeuvre des  
20 procédés selon l'invention décrits précédemment, il peut être nécessaire d'introduire des groupes protecteurs des fonctions amino, hydroxy et carboxy afin d'éviter des réactions secondaires. Ces groupes sont ceux qui permettent d'être éliminés sans toucher au reste de la molécule. Comme exemples de groupes protecteurs de la fonction amino on peut citer les carbamates de tert-butyle ou de méthyle qui peuvent être régénérées au moyen  
25 d'iodotriméthylsilane ou d'allyle au moyen de catalyseurs du palladium. Comme exemples de groupes protecteurs de la fonction hydroxy, on peut

citer les triéthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle qui peuvent être régénérés au moyen de fluorure de tétrabutylammonium ou bien les acétals dissymétriques (méthoxyméthyle, tétrahydropyranyle par exemple) avec régénération au moyen d'acide chlorhydrique. Comme groupes protecteurs des fonctions  
5 carboxy, on peut citer les esters (allyle, benzyle par exemple), les oxazoles et les 2-alkyl-1,3-oxazolines. D'autres groupes protecteurs utilisables sont décrits par GREENE T.W. et coll., Protecting Groups in Organic Synthesis, second edition, 1991, Jonh Wiley & Sons.

Les composés de formule (I) peuvent être purifiés par les méthodes connues  
10 habituelles, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extraction.

Les énantiomères des composés de formule (I) peuvent être obtenus par dédoublement des racémiques par exemple par chromatographie sur colonne chirale selon PIRCKLE W.H. et coll., asymmetric synthesis, vol. 1, Academic Press (1983) ou par formation de sels ou par synthèse à partir des  
15 précurseurs chiraux. Les diastéréoisomères peuvent être préparés selon les méthodes classiques connues (cristallisation, chromatographie ou à partir des précurseurs chiraux).

Les composés de formule (I) peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique par action d'un tel acide  
20 au sein d'un solvant organique tel qu'un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré. Ces sels font également partie de l'invention.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels suivants : benzènesulfonate, bromhydrate, chlorhydrate, citrate, éthanesulfonate, fumarate, gluconate, iodate, iséthionate, maléate,  
25 méthanesulfonate, méthylène-bis-b-oxynaphtoate, nitrate, oxalate, pamoate, phosphate, salicylate, succinate, sulfate, tartrate, théophyllinacétate et p-toluènesulfonate.

Les composés de formule (I) présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ces composés possèdent une forte affinité pour les récepteurs cannabinoïdes et particulièrement ceux de type CB1. Ce sont des antagonistes du récepteur CB1 et sont donc utiles dans le traitement et la  
5 prévention des désordres touchant au système nerveux central, au système immunitaire, au système cardio-vasculaire ou endocrinien, au système respiratoire, à l'appareil gastrointestinal et aux désordres de la reproduction (Hollister, Pharm. Rev.; 38, 1986, 1-20, Reny et Sinha, Prog. Drug Res., 36, 71-114 (1991), Consroe et Sandyk, in Marijuana/Cannabinoids, Neurobiology  
10 and Neurophysiology, 459, Murphy L. and Barthe A. Eds, CRC Press, 1992).

C'est ainsi que ces composés peuvent être utilisés pour le traitement ou la prévention des psychoses y compris la schizophrénie, des troubles anxieux, de la dépression, de l'épilepsie, de la neurodégénération, des désordres cérébelleux et spinocérébelleux, des désordres cognitifs, du trauma crânien,  
15 des attaques de panique, des neuropathies périphériques, des glaucomes, de la migraine, de la maladie de Parkinson, de la maladie d'Alzheimer, de la chorée de Huntington, du syndrome de Raynaud, des tremblements, du désordre compulso-obsessionnel, de la démence sénile, des désordres thymiques, du syndrome de Tourette, de la dyskinésie tardive, des désordres  
20 bipolaires, des cancers, des désordres du mouvement induit par les médicaments, des dystonies, des chocs endotoxémiques, des chocs hémorragiques, de l'hypotension, de l'insomnie, des maladies immunologiques, de la sclérose en plaques, des vomissements, de l'asthme, des troubles de l'appétit (boulimie, anorexie), de l'obésité, des troubles de la  
25 mémoire, dans le sevrage aux traitements chroniques et abus d'alcool ou de médicaments (opioïdes, barbituriques, cannabis, cocaïne, amphétamine, phencyclide, hallucinogènes, benzodiazépines par exemple), comme analgésiques ou potentialisateurs de l'activité analgésique des médicaments

narcotiques et non narcotiques. Ils peuvent également être utilisés pour le traitement ou la prévention du transit intestinal.

L'affinité des composés de formule (I) pour les récepteurs du cannabis a été déterminée selon la méthode décrite par KUSTER J.E., STEVENSON J.I.,  
5 WARD S.J., D'AMBRA T.E., HAYCOCK D.A. dans J. Pharmacol. Exp. Ther.,  
264 1352-1363 (1993).

Dans ce test, la  $CI_{50}$  des composés de formule (I) est inférieure ou égale à 1000 nM.

Leur activité antagonistique a été montrée au moyen du modèle  
10 d'hypothermie induite par un agoniste des récepteurs du cannabis (CP-55940) chez la souris, selon la méthode décrite par Pertwee R.G. dans Marijuana, Harvey D.J. eds, 84 Oxford IRL Press, 263-277 (1985).

Dans ce test, la  $DE_{50}$  des composés de formule (I) est inférieure ou égale à 50 mg/kg.

15 Les composés de formule (I) présentent une toxicité faible. Leur  $DL_{50}$  est supérieure à 40 mg/kg par voie sous cutanée chez la souris.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

### Exemple 1

Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(6-chloropyrid-2-yl)-  
20 méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 1,54 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol et de 1,22 g de N-(6-chloropyrid-2-yl)méthylsulfonamide, dans 120  $cm^3$  de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute sous argon 2,4  $cm^3$  d'azodicarboxylate de diéthyle et 1,44 g de triphénylphosphine. Après 20 heures d'agitation à  
25 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduit

(2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-0,063 mm, hauteur 30 cm, diamètre 4,5 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 60 cm<sup>3</sup>. Les fractions 6 à 9 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,75 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(6-chloropyrid-2-yl)-méthylsulfonamide, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 2,85 à 3,00 (mt : 2H); 2,91 (s : 3H); 3,57 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 4,25 (s : 1H); 4,64 (mt : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 9H); 7,36 (dd, J = 8 et 1 Hz : 1H); 7,71 (t, J = 8 Hz : 1H)].

Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol peut être préparé selon le mode opératoire décrit par KATRITZKY A.R. et coll., J. Heterocycl. Chem., 271 (1994), en partant de 35,5 g de chlorhydrate de [bis(4-chlorophényl)méthyl]amine et 11,0 cm<sup>3</sup> d'épichlorhydrine. On isole 9,0 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol.

Le chlorhydrate de [bis(4-chlorophényl)méthyl]amine peut être préparé selon la méthode décrite par GRISAR M. et coll., J. Med. Chem., 885 (1973).

Le N-(6-chloropyrid-2-yl)méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à +5°C de 2-amino-6-chloropyridine dans 12,5 cm<sup>3</sup> de pyridine, on coule goutte à goutte en 1 heure 7,8 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyle. Après retour à température ordinaire et 20 heures d'agitation, le mélange réactionnel noir est additionné de 140 cm<sup>3</sup> d'eau et extrait par 200 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu huileux obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 30 cm, diamètre 4 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un

mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 60 cm<sup>3</sup>. Les fractions 5 à 11 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 17g de N-(6-chloropyrid-2-yl)méthylsulfonamide, sous la forme d'une huile jaune.

## 5 Exemple 2

Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(6-éthylpyrid-2-yl)-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 1, à partir de 0,61 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol, de 0,40 g de N-(6-éthylpyrid-2-yl)méthylsulfonamide, de 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre, de 0,96 cm<sup>3</sup> d'azodicarboxylate de diéthyle et de 0,577 g de triphénylphosphine. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-0,063 mm, hauteur 20 cm, diamètre 2 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm<sup>3</sup>. Les fractions 6 à 9 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,3 g d'une huile que l'on triture dans un mélange de 5 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle et 5 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle. La suspension est filtrée, le solide essoré puis séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,11 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(6-éthylpyrid-2-yl)-méthylsulfonamide, sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 1,26 (t, J = 7,5 Hz : 3H); 2,76 (q, J = 7,5 Hz : 2H); de 2,85 à 2,95 (mt : 2H); 2,90 (s : 3H); 3,53 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 4,22 (s : 1H); 4,69 (mt : 1H); 7,07 (d, J = 7,5 Hz : 1H); de 7,15 à 7,30 (mt : 9H); 7,64 (t, J = 7,5 Hz : 1H)].

Le N-(6-éthylpyrid-2-yl)méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à +5°C de 2,50 g de 2-amino-6-éthylpyridine dans 2,50 cm<sup>3</sup> de pyridine on coule goutte à goutte 1,56 cm<sup>3</sup> de

chlorure de méthylsulfonyle. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 8 cm<sup>3</sup> d'eau et filtré. Le filtrat est concentré à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-0,063 mm, hauteur 30 cm, diamètre 4 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec 1,5 litres de dichlorométhane puis avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 en volumes) et en recueillant des fractions de 60 cm<sup>3</sup>. Les fractions 8 à 12 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,8 g de N-(6-éthylpyrid-2-yl)méthylsulfonamide, sous la forme d'une huile jaune.

### Exemple 3

Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-6-yl-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,50 g de N-quinol-6-yl-méthylsulfonamide dans 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute sous argon 0,70 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol, 0,597 g de triphénylphosphine puis coule 0,40 cm<sup>3</sup> d'azodicarboxylate de diéthyle. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est chauffé à la température du reflux pendant 4 heures puis additionné de 2,98 g de triphénylphosphine et de 2,0 cm<sup>3</sup> d'azodicarboxylate de diéthyle. Après 48 heures d'agitation à 20°C, le mélange est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 30 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle, la suspension obtenue est filtrée, le filtrat concentré à sec. Une fraction du résidu obtenu (0,90 g) est purifiée sur une colonne Bond Elut de résine SCX acide sulfonique échangeuse de cations, (granulométrie 0,054 mm, hauteur 4 cm, diamètre 3 cm), en éluant d'abord avec du méthanol puis avec une solution d'ammoniac 2M dans le méthanol pour éluer le produit attendu, en recueillant des fractions de 5 cm<sup>3</sup>. Les fractions 16 à 19 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,33 g d'une huile que l'on agite dans 10 cm<sup>3</sup> d'oxyd

- de diisopropyle. La suspension résultante est filtrée. Le filtrat, filtré à nouveau, donne après 15 minutes, un solide que l'on sèche à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 83 mg de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-6-yl-méthylsulfonamide, sous la
- 5 forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,87 (s : 3H); 2,89 (mt : 2H); 3,55 (t dédoublé, J = 7 et 1 Hz : 2H); 4,18 (s : 1H); 4,69 (mt : 1H); de 7,15 à 7,30 (mt : 8H); 7,47 (dd, J = 8,5 et 4 Hz : 1H); 7,58 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 7,73 (d, J = 2,5 Hz : 1H); 8,10 à 8,20 (mt : 2H); 8,97 (dd, J = 4 et 1,5 Hz : 1H)]
- 10 Le N-quinol-6-yl-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à +3°C de 1,98 g de 6-aminoquinoléine dans 1,75 cm<sup>3</sup> de pyridine on coule goutte à goutte en 1 heure 1,1 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyle. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 10 cm<sup>3</sup> d'eau et de 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane,
- 15 puis filtré. Le filtrat est décanté, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,15 g de N-quinol-6-yl-méthylsulfonamide, sous la forme d'un solide jaune crème.

#### Exemple 4

- 20 Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-5-yl-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,50 g de N-(quinol-5-yl)méthylsulfonamide dans 70 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute sous argon 0,70 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol, 0,597 g de triphénylphosphine puis coule
- 25 0,40 cm<sup>3</sup> d'azodicarboxylate de diéthyle et 0,45 g de 1,2-bis-(diphénylphosphine)éthane. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 70 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, la solution résultante est lavée par 30



cm<sup>3</sup> de saumure, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile violette obtenue est purifiée par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 35 cm, diamètre 3,9 cm), en éluant sous une  
5 pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (40/60 puis 30/70 et 20/80 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm<sup>3</sup>. Les fractions 6 à 12 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 15 cm<sup>3</sup> de méthanol, la suspension blanche résultante est filtrée, le solide essoré, puis séché à 50°C  
10 sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,35 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-5-yl-méthylsulfonamide, sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,60 (t, J = 7 Hz : 1H); 2,84 (t, J = 7 Hz : 1H); 2,99 (s : 3H); 3,36 (t dédoublé, J = 7 et 2,5 Hz : 1H); 3,56 (t dédoublé, J = 7 et 2,5 Hz : 1H); 4,01 (s : 1H);  
15 4,85 (mt : 1H); de 7,10 à 7,25 (mt : 8H); 7,40 (dd, J = 7,5 et 1 Hz : 1H); 7,54 (dd, J = 8,5 et 4 Hz : 1H); 7,74 (dd, J = 8 et 7,5 Hz : 1H); 8,20 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,54 (d large, J = 9 Hz : 1H); 8,99 (dd, J = 4 et 1,5 Hz : 1H)].

Le N-(quinol-5-yl)méthylsulfonamide peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 2,0 g de 5-aminoquinoléine, 3,0 cm<sup>3</sup>  
20 de pyridine, 1,1 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyl. On obtient 2,47 g de N-(quinol-5-yl)méthylsulfonamide, sous la forme d'un solide jaune brun.

### Exemple 5

Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-isoquinol-5-yl-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant comme il est décrit dans  
25 l'exemple 4, à partir de 0,497 g de N-(isoquinol-5-yl)méthylsulfonamide, 70 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre, 0,712 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol, 0,597 g de triphénylphosphine, de 0,40 cm<sup>3</sup> d'azodicarboxylate de diéthyle et de 0,45 g de 1,2-bis-

(diphénylphosphine)éthane. L'huile brune brut obtenue est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 38 cm, diamètre 3 cm), en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (30/70 en volumes) et en recueillant des fractions de 40 cm<sup>3</sup>. Les fractions 8 à 23 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est agité dans 15 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle, la suspension est filtrée et l'insoluble est chromatographié sur une colonne de résine SCX (hauteur 4 cm, diamètre 3 cm), en lavant d'abord avec un mélange de méthanol et de dichlorométhane (50/50 en volumes) puis en éluant avec une solution d'ammoniac 2M dans le méthanol et en recueillant des fractions de 20 cm<sup>3</sup>. Les fractions 1 à 6 sont réunies et l'insoluble blanc qui apparaît est filtré, le solide est essoré, puis séché à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,169 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-isoquinol-5-yl-méthylsulfonamide, sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,64 (t, J = 7 Hz : 1H); 2,81 (t, J = 7 Hz : 1H); 2,98 (s : 3H); 3,36 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 1H); 3,55 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 1H); 4,02 (s : 1H); 4,86 (mt : 1H); de 7,10 à 7,25 (mt : 8H); 7,60 (dd, J = 8 et 1 Hz : 1H); 7,66 (t, J = 8 Hz : 1H); 7,93 (d large, J = 6 Hz : 1H); 8,06 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,66 (d, J = 6 Hz : 1H); 9,32 (s large : 1H)].

Le N-(isoquinol-5-yl)méthylsulfonamide peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 4, à partir de 2,0 g de 5-aminoisoquinoléine, 3,0 cm<sup>3</sup> de pyridine et de 1,1 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyl. On obtient 2,3 g de N-(isoquinol-5-yl)méthylsulfonamide, sous la forme d'un solide beige.

#### Exemple 6

Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,144 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-

oxyde-pyrid-3-yl)-méthylsulfonamide dans 5 cm<sup>3</sup> d chloroforme, on coule 0,042 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore, puis chauffe le mélange à la température du reflux. Après 1 heure et 30 minutes d'agitation, le mélange réactionnel est laissé revenir à température ordinaire, puis est additionné de 5  
5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,1N, puis agité et décanté. La phase organique est diluée avec 20 cm<sup>3</sup> de chloroforme, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 9 cm, diamètre 1,8 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar  
10 d'argon avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm<sup>3</sup>. Les fractions 2 à 4 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est agité avec 15 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle, la suspension est filtrée, le solide essoré puis séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 35 mg de N-{1-  
15 [bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide, sous la forme d'un solide crème [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 2,80 à 2,95 (mt : 2H); 2,87 (s : 3H); 3,51 (t dédoublé, J = 7 et 1,5 Hz : 2H); 4,18 (s : 1H); 4,65 (mt : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H); 7,37 (dd large, J = 8 et 5 Hz : 1H); 7,64 (d démultiplié, J = 8 Hz : 1H); 8,52 (d large, J  
20 = 2 Hz : 1H); 8,61 (d large, J = 5 Hz : 1H)].

### Exemple 7

Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-oxyde-pyrid-3-yl)-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,265 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol et de  
25 0,162 g de N-(1-oxyde-pyrid-3-yl)méthylsulfonamide, dans 25 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute sous argon 0,16 cm<sup>3</sup> d'azodicarboxylate de diéthyle et 0,226 g de triphénylphosphine. Après 20 heures d'agitation à 20°C, puis 24 heures à la température du reflux, le mélange réactionnel est

concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,2 mm, hauteur 20 cm, diamètre 1,5 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 en volumes) et en recueillant des fractions de 40 cm<sup>3</sup>. Les fractions 26 à 64 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). le résidu est agité dans 10 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle, la suspension est filtrée, l'insoluble est essoré, puis séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,10 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-oxyde-pyridin-3-yl)-méthylsulfonamide, sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 2,78 (t, J = 7 Hz : 2H); 3,06 (s : 3H); 3,37 (t, J = 7 Hz : 2H); 4,45 (s : 1H); 4,71 (mt : 1H); de 7,30 à 7,50 (mt : 10H); 8,21 (d large, J = 6,5 Hz : 1H); 8,27 (s large : 1H)].

Le N-(1-oxyde-pyrid-3-yl)méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 1,81 g de N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide dans 71 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthylformamide et 3 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute par fractions 7,1 g d'acide 3-chloroperoxybenzoïque à 50-55% puis 0,56 cm<sup>3</sup> d'acide fluorhydrique à 40%. Après 1 heure d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est versé dans 500 g de glace, agité, puis filtré. Le filtrat est concentré à sec à 60°C sous pression déduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 50 cm<sup>3</sup> d'un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 en volumes) puis filtré. Le filtrat est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,2 mm, hauteur 27 cm, diamètre 4 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2, 97/3 puis 50/50 en volumes) et en recueillant des fractions de 60 cm<sup>3</sup>. La fraction 62 est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,96 g de N-(1-oxyde-pyrid-3-yl)méthylsulfonamide, sous la forme d'un solide jaunâtre.

Le N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 1, à partir de 2 g de 3-aminopyridine, 5 cm<sup>3</sup> de pyridine et de 1,8 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyle. Le produit brut obtenu est agité dans 40 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle, la suspension est filtrée puis le solide est essoré et séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,47 g de N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide, sous la forme d'un solide rosâtre.

### Exemple 8

Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]azétidin-3-yl}-N-cyclohexyl-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 1,8 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-cyclohexylamine, de 0,7 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et de 20 mg de 4-diméthylaminopyridine dans 25 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute sous agitation 0,4 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyle. Après 48 heures d'agitation à 20°C, on ajoute au mélange réactionnel 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, 20 cm<sup>3</sup> d'eau et on agite et décante. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu huileux brun est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,2 mm, hauteur 20 cm, diamètre 2,0 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (96/4 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions 2 à 4 et 5 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,2 mm, hauteur 30 cm, diamètre 1,5 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des

fractions de 5 cm<sup>3</sup>. Les fractions 7 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,10 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]azétidin-3-yl}-N-cyclohexyl-méthylsulfonamide, sous la forme d'une meringue crème [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 0,80 à 1,90 (mt : 10H); 2,82 (s : 3H); 3,36 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,46 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,59 (mt : 1H); 4,08 (mt : 1H); 4,42 (s : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

La N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-cyclohexylamine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 1,5 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one dans 25 cm<sup>3</sup> de dichloro-1,2-éthane, on ajoute 0,5 g de cyclohexylamine, 1 g de triacétoxyborohydrure de sodium et 0,3 cm<sup>3</sup> d'acide acétique à 100%. Après 20 heures d'agitation à 20°C, on ajoute au mélange réactionnel en agitant 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et 10 cm<sup>3</sup> d'eau puis neutralise jusqu'à pH 7 à 8 avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N. Le mélange est décanté, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,8 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-cyclohexylamine, sous la forme d'une pâte crème qui sera utilisée telle quelle à l'étape suivante.

La 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one peut être préparée selon le mode opératoire suivant : à une solution de 5,0 cm<sup>3</sup> de chlorure d'oxalyle dans 73 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane refroidie à -78°C, on additionne une solution de 8,1 cm<sup>3</sup> de diméthylsulfoxyde dans 17,6 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Après 0,5 heure à -78°C, on coule une solution de 16,0 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol dissous dans 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Après 5 heures à -78°C, 26,6 cm<sup>3</sup> de triéthylamine sont ajoutés goutte à goutte et on laisse le mélange réactionnel revenir à température ambiante. Après 16 heures, le mélange réactionnel est lavé par 4 fois 200 cm<sup>3</sup> d'eau

puis par 200 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 9,2 cm, hauteur 21 cm), sous une  
5 pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (40/60 en volumes) comme éluants et en recueillant des fractions de 200 cm<sup>3</sup>. Les fractions 15 à 25 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 8,9 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one sous forme de cristaux jaunes pâle fondants à  
10 111°C.

### Exemple 9

Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]azétidin-3-yl}-N-cyclopropyl-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant comme il est décrit dans  
15 l'exemple 8, à partir de 1,6 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-cyclopropylamine, de 25 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, de 0,7 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, de 20 mg de 4-diméthylaminopyridine et de 0,4 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyl, en agitant le mélange pendant 20 heures à 20°C. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice  
20 (granulométrie 0,063-0,2 mm, hauteur 30 cm, diamètre 2,0 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97/3 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions 6 à 9 et 10 à 20 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 Kpa). Le résidu obtenu est chromatographié sur une  
25 colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,2 mm, hauteur 30 cm, diamètre 2,0 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions 6 à 11 sont réunies et

concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,14 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]azétidin-3-yl}-N-cyclopropyl-méthylsulfonamide, sous la forme d'une meringue crème [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,79 (mt : 2H); 0,95 (mt : 2H); 2,11 (mt : 1H); 2,84 (s : 3H); 3,17 (t large, J = 7 Hz : 2H); 3,50 (mt : 2H); 4,18 (mt : 1H); 4,29 (s : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

La N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-cyclopropylamine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 8, à partir de 1,5 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one, de 25 cm<sup>3</sup> de dichloro-1,2-éthane, de 0,37 cm<sup>3</sup> de cyclopropylamine, de 1 g de triacétoxyborohydrure de sodium et de 0,3 cm<sup>3</sup> d'acide acétique à 100%. On obtient, 1,6 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-cyclopropylamine, sous la forme d'une huile brune qui sera utilisée telle quelle à l'étape suivante.

#### Exemple 10

Le N-(1R,2S,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide, peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 8, à partir de 2,0 g de N-(1R,2S,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}amine, de 25 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, de 0,7 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, de 20 mg de 4-diméthylaminopyridine et de 0,4 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyle, en agitant pendant 20 heures. Le résidu huileux brun est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,2 mm, hauteur 30 cm, diamètre 2,0 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97/3 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions 6 à 18 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,2 mm, hauteur 30 cm, diamètre 2,0 cm), en éluant sous une pression de 0,1



bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 n volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions 8 à 14 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,70 g de N-(1R,2S,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide, sous la forme d'une meringue crème [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 1,20 à 1,75 (mt : 7H); 1,84 (t large, J = 12,5 Hz : 1H); 2,29 (mt : 1H); 2,35 (mt : 1H); 2,82 (s : 3H); de 3,35 à 3,55 (mt : 3H); 3,66 (mt : 1H); de 3,90 à 4,05 (mt : 2H); 4,51 (s : 1H); de 7,20 à 7,45 (mt : 8H)].

10 La N-(1R,2S,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}amine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 8, à partir de 1,5 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one, de 25 cm<sup>3</sup> de dichloro-1,2-éthane, de 1,5 g de (1R,2S,4S)-bicyclo[2,2,1]heptyl-2-amine, de 1 g de triacétoxyborohydrure de sodium et  
15 de 0,3 cm<sup>3</sup> d'acide acétique à 100%. On obtient 2 g de N-(1R,2S,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}amine, sous la forme d'une huile brune qui sera utilisée telle quelle à l'étape suivante.

### Exemple 11

20 Le N-(1R,2R,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 8, à partir de 1,8 g de N-(1R,2R,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}amine, de 25 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, de 0,7 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, de 20 mg de 4-diméthylaminopyridine et de 0,4 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyle, en  
25 agitant pendant 20 heures. Le résidu huileux brun est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,2 mm, hauteur 30 cm, diamètre 2,0 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec un

mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et n recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions 3 à 12 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 Kpa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,2  
5 mm, hauteur 30 cm, diamètre 2,0 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions 4 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,10 g de N-(1R,2R,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)  
10 méthyl]azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide, sous la forme d'une meringue jaune [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 1,00 à 1,85 (mt : 8H); 2,14 (mt : 1H); 2,33 (mt : 1H); 2,82 (s : 3H); de 3,40 à 3,60 (mt : 4H); 3,71 (dd large, J = 8 et 6 Hz : 1H); 4,10 (mt : 1H); 4,47 (s : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

15 La N-(1R,2R,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}amine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 8, à partir de 1,5 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one, de 25 cm<sup>3</sup> de dichloro-1,2-éthane, de 0,6 g de (1R,2R,4S)-bicyclo[2,2,1]heptyl-2-amine, de 1,0 g de triacétoxyborohydrure de sodium et  
20 de 0,3 cm<sup>3</sup> d'acide acétique à 100%. On obtient 1,8 g de N-(1R,2R,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}amine, sous la forme d'une pâte crème qui sera utilisée telle quelle à l'étape suivante.

### Exemple 12

25 Le N-[(1-benzhydryl)azétidin-3-yl]-N-phényl-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 2 g de 1-benzhydryl 3-anilino azétidine, dans 40 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on coule 0,7 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyle puis ajoute 1,34 cm<sup>3</sup> de triéthylamine.

Après 4 heures et 15 minutes d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est lavé par 2 fois 20 cm<sup>3</sup> d'eau, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile marron obtenue est chromatographiée sur une colonne de gel de silice  
5 (granulométrie 0,063-0,2 mm, hauteur 26 cm, diamètre 3,6 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm<sup>3</sup>. Les fractions 10 à 15 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), le résidu est trituré dans de l'oxyde de diéthyle, la  
10 suspension est filtrée, le solide essoré, puis séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 35 mg de N-[(1-benzhydryl)azétidin-3-yl]-N-phénylméthylsulfonamide, sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub> avec ajout de quelques gouttes de CD<sub>3</sub>COOD d<sub>4</sub>, δ en ppm) : 2,72 (mt : 2H); 2,92 (s : 3H); 3,36 (mt : 2H); 4,32 (s : 1H); 4,73 (mt :  
15 1H); de 7,10 à 7,45 (mt : 15H)].

La 1-benzhydryl 3-anilino azétidine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 8, à partir de 5 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one, de 1,92 cm<sup>3</sup> d'aniline, de 74 cm<sup>3</sup> de dichloro-1,2-éthane, de 6,3 g de triacétoxyborohydrure de sodium et de 1,2 cm<sup>3</sup> d'acide acétique à 100%. On  
20 obtient 8,81 g de 1-benzhydryl 3-anilino azétidine, sous la forme d'une gomme marron qui sera utilisée telle quelle à l'étape suivante.

### Exemple 13

Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A un  
25 mélange de 1,23 g de méthylsulfonate de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yle et de 0,66 g de N-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonamide, dans 25 cm<sup>3</sup> de dioxane, on ajoute 1,0 g de carbonate de césium. Après 5 heures d'agitation à la température du

reflux puis 20 heures à 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 50 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle et de 30 cm<sup>3</sup> de saumure, puis est agité et décanté. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile orange  
5 obtenue est chromatographiée sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-0,063 mm, hauteur 25 cm, diamètre 2,0 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (65/35 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions 6 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression  
10 réduite (2,7 Kpa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-0,063 mm, hauteur 15 cm, diamètre 1,0 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (65/35 en volumes) et en recueillant des fractions de 5 cm<sup>3</sup>. La fraction 7 est concentrée à sec sous pression réduite  
15 (2,7 kPa). On obtient 0,11 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide, sous la forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,82 (s : 3H); 2,85 (mt : 2H); 3,52 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 4,22 (s : 1H); 4,47 (mt : 1H); de 6,75 à 6,90 (mt : 3H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

## 20 Méthode 2

A une solution de 1,41 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol et de 0,95 g de N-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonamide dans 100 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute sous argon 0,78 cm<sup>3</sup> d'azodicarboxylate de diéthyle et 1,31 g de triphénylphosphine. Après 16 heures d'agitation à  
25 20°C, 300 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle sont additionnés, le mélange réactionnel est lavé 2 fois avec 100 cm<sup>3</sup> d'eau, séché sur sulfate de magnésium et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,20-0,063 mm, hauteur 50 cm,

diamètre 4 cm), en éluant sous une pression de 0,6 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (75/25 en volumes) et en recueillant des fractions de 125 cm<sup>3</sup>. Les fractions 6 à 12 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,8 g d'un  
5 solide qui est dissous à chaud dans un mélange acétate d'éthyle/diisopropyle éther (15/2 en volume), refroidi, dilué avec 100 cm<sup>3</sup> de pentane pour amorcer la cristallisation. Après filtration et séchage, on obtient 1,0g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide sous la forme de cristaux blancs fondants à 154°C.

10 Le N-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonamide, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 3,5 g de 3,5-difluoroaniline dans 75 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute lentement 2,0 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyle, 3,8 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 20 mg de 4-diméthylaminopyridine. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange  
15 réactionnel, additionné de 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et de 20 cm<sup>3</sup> d'eau, est agité puis décanté. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 20 cm, diamètre 2,0 cm), en éluant sous une  
20 pression de 0,1 bar d'argon avec du dichlorométhane et en recueillant des fractions de 25 cm<sup>3</sup>. Les fractions 14 à 20 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,66 g de N-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonamide, sous la forme d'une poudre blanche.

Le méthylsulfonate de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yle peut être  
25 préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 12 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol dans 200 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute sous argon en 10 minutes 3,5 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyle, puis refroidit à +5°C et coule en 10 minutes 3,8 cm<sup>3</sup> de pyridine. Après 30 minutes d'agitation à +5°C puis 20 heures à 20°C, le mélange réactionnel est dilué

avec 100 cm<sup>3</sup> d'eau et 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Le mélange, d'abord filtré est décanté. La phase organique est lavée avec de l'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile obtenue est chromatographiée sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 40 cm, diamètre 3,0 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>. Les fractions 4 à 15 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 6,8 g de méthylsulfonate de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yle, sous la forme d'une huile jaune.

Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol peut être préparé selon le mode opératoire décrit par KATRITZKY A.R. et coll., J. Heterocycl. Chem., 271 (1994), en partant de 35,5 g de chlorhydrate de [bis(4-chlorophényl)méthyl]amine et 11,0 cm<sup>3</sup> d'épichlorhydrine. On isole 9,0 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol.

Le chlorhydrate de [bis(4-chlorophényl)méthyl]amine peut être préparé selon la méthode décrite par GRISAR M. et coll., J. Med. Chem., 885 (1973).

#### Exemple 14

La N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(4,6-diméthylpyrimid-2-yl)-méthylsulfonamide peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 13 (méthode 2), à partir de 0,20 g de N-(4,6-diméthylpyrimid-2-yl)-méthylsulfonamide et 0,308 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol. Après chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,04 mm, hauteur 50 cm, diamètre 2 cm), en éluant sous une pression de 0,6 bar d'argon avec du dichlorométhane puis un mélange de dichlorométhane + 1% de méthanol puis un mélange de dichlorométhane + 2% de méthanol et en recueillant des fractions de 200 cm<sup>3</sup>, les fractions 4 à 7 sont réunies et

concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Après cristallisation dans l'éther diisopropylique, filtration et séchage, on obtient 0,20 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(4,6-diméthylpyrimid-2-yl)-méthylsulfonamide sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,39 (s : 6H); 2,89 (t large,  $J = 7,5 \text{ Hz}$  : 2H); 3,51 (s : 3H); 3,77 (mt : 2H); 4,27 (s : 1H); 4,77 (mt : 1H); 6,73 (s : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

La N-(4,6-diméthylpyrimid-2-yl)-méthylsulfonamide peut être préparée en opérant de la façon suivante : à un mélange de 1,23 g de 2-amino-4,6-diméthylpyrimidine, 0,77  $\text{cm}^3$  de chlorure de méthylsulfonyle et 50 mg de 4-diméthylaminopyridine dissous dans 50  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane, on ajoute 1,4  $\text{cm}^3$  de triéthylamine à 0°C. Après 16 heures à température ambiante, le milieu réactionnel est lavé par 2 fois 100  $\text{cm}^3$  d'eau, séché sur sulfate de magnésium, filtré puis évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,0 g d'une poudre jaune qui est traitée avec 15  $\text{cm}^3$  de soude à 10% à 100°C pendant 1 heure. Après refroidissement, le mélange réactionnel est extrait avec 2 fois 50  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane. La phase aqueuse est acidifiée à pH = 1 avec 5  $\text{cm}^3$  d'acide chlorhydrique 10N et extraite avec 2 fois 50  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane. Les phases organiques obtenues sont réunies, lavées avec 50  $\text{cm}^3$  d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. On obtient 0,20 g de N-(4,6-diméthylpyrimid-2-yl)-méthylsulfonamide sous la forme d'une poudre jaune.

### Exemple 15

La N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-méthylsulfonamide peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 13 (méthode 2), à partir de 0,10 g de N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-méthylsulfonamide et 0,215 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol. Après chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-

0,04 mm, hauteur 25 cm, diamètre 1 cm), n éluant sous une pression de 0,8 bar d'argon avec un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane 20/80 puis 40/60 en volume et en recueillant des fractions de 60 cm<sup>3</sup>, les fractions 26 à 31 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Après  
5 cristallisation dans l'éther diisopropylique, filtration et séchage, on obtient 40 mg de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-méthylsulfonamide sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 3,01 (s : 3H); 3,09 (t dédoublé, J = 7 et 1,5 Hz : 2H); 3,70 (t dédoublé, J = 7 et 1,5 Hz : 2H); 4,28 (s : 1H); 4,76 (mt : 1H);  
10 de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 9,01 (s : 1H)].

La N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-méthylsulfonamide peut être préparée en opérant de la façon suivante : à un mélange de 2,02 g de 2-amino-1,3,4-thiadiazole dans 10 cm<sup>3</sup> de pyridine, on ajoute 1,5 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyle. Après 2 heures à température ambiante, 60 cm<sup>3</sup> d'eau sont additionnés, le  
15 milieu réactionnel est filtré. La phase aqueuse recueillie est acidifiée à pH = 2 avec de l'acide chlorhydrique 1N, extraite avec 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, la phase organique lavée par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau, séché sur sulfate de magnésium, filtré puis évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,1 g d'une poudre jaune.

## 20 Exemple 16

La N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(thiazol-2-yl)-méthylsulfonamide peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 15, à partir de 0,50 g de N-(thiazol-2-yl)-méthylsulfonamide et 0,5 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol. Après chromatographie sur  
25 une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,04 mm, hauteur 60 cm, diamètre 2 cm), en éluant sous une pression de 0,9 bar d'argon avec un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane 20/80 puis 40/60 en volume et en recueillant des fractions de 30 cm<sup>3</sup>, les fractions 9 à 12 sont réunies et



concentrées à sec sous pression réduit (2,7 kPa). Après cristallisation dans l'éther diisopropylique, filtration et séchage, on obtient 0,21 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(thiazol-2-yl)-méthylsulfonamide sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) :  
5 de 2,95 à 3,10 (mt : 2H); 3,00 (s : 3H); 3,59 (mt : 2H); 4,22 (s large : 1H); 4,69 (mt : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 9H); 7,60 (mt : 1H)].

La N-(thiazol-2-yl)-méthylsulfonamide peut être préparée en opérant de la façon suivante : à un mélange de 1,0 g de 2-aminothiazole dans 5  $\text{cm}^3$  de pyridine, on ajoute 1,15 g de chlorure de méthylsulfonyl. Après 2 heures à  
10 température ambiante, 20  $\text{cm}^3$  d'eau sont additionnés, le milieu réactionnel est filtré et le solide recueilli (0,35 g). La phase aqueuse recueillie est acidifiée à pH = 2 avec de l'acide chlorhydrique 1N, extraite avec 2 fois 40  $\text{cm}^3$  d'acétate d'éthyle, la phase organique lavée par 2 fois 30  $\text{cm}^3$  d'eau, séché sur sulfate de magnésium, filtré puis évaporé à sec sous pression  
15 réduite (2,7 kPa). On obtient 0,15 g d'un solide blanc aux caractéristiques spectrales voisines du solide filtré correspondant à un mélange N-(thiazol-2-yl)-méthylsulfonamide et N-(thiazol-2-yl)-di(méthylsulfonyl)imide que l'on utilise tel quel pour l'étape suivante.

### Exemple 17

20 La N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyphényl)-méthylsulfonamide peut être préparée en opérant de la façon suivante : à un mélange de 0,5 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-méthoxyphényl)-méthylsulfonamide dans 20  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte à 2°C 7,63  $\text{cm}^3$  d'une solution 1M de tribromure de  
25 bore. Après 20 heures à température ambiante, le milieu réactionnel est versé sur de la glace et extrait avec 60  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane. La phase organique lavée par 3 fois 80  $\text{cm}^3$  d'eau puis 2 fois par 80  $\text{cm}^3$  d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium,

filtré puis évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,33 g d'une meringue blanche qui est reprise dans de l'acétonitrile, filtrée et séchée pour obtenir 0,20 g d'un solide blanc [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,81 (s : 3H); 2,86 (t large,  $J = 7,5$  Hz : 2H); 3,50 (t large,  $J = 7,5$  Hz : 2H); 4,20 (s : 1H); 4,53 (mt : 1H); 5,36 (mf : 1H); de 6,70 à 6,85 (mt : 3H); de 7,15 à 7,35 (mt : 9H)].

### Exemple 18

La N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-méthoxyphényl)-méthylsulfonamide peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 15, à partir de 1,58 g de N-(3-méthoxyphényl)méthylsulfonamide et 2,0 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol. Après chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,04 mm, hauteur 24 cm, diamètre 7,8 cm), en éluant sous une pression de 0,7 bar d'argon avec un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane 50/50 puis 40/60 en volume et en recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>, les fractions 7 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) (2,05 g). Après cristallisation dans l'éther diisopropylique, filtration et séchage, on obtient 0,21 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-méthoxyphényl)-méthylsulfonamide.

La N-(3-méthoxyphényl)méthylsulfonamide peut être préparée en opérant de la façon suivante : à un mélange de 5,0 g de 3-méthoxyaniline dans 150 cm<sup>3</sup> de pyridine, on ajoute à 3°C, 3,14 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyle. Après 20 heures à température ambiante, 200 cm<sup>3</sup> d'eau et 400 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle sont additionnés et le milieu réactionnel décanté. La phase organique est lavée par 3 fois 400 cm<sup>3</sup> d'eau et 400 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtré puis évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Après chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,04 mm, hauteur 23 cm, diamètre 7,8

cm), en éluant sous une pression de 0,7 bar d'argon avec un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane 25/75 en volume et en recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>, les fractions 24 à 36 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 6,21 g de N-(3-méthoxyphényl)méthylsulfonamide sous forme d'une huile orange.

### Exemple 19

La N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyméthyl-phényl)-méthylsulfonamide peut être préparée en opérant de la façon suivante : à un mélange de 0,5 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(méthylsulfonyl)-3-aminobenzoate d'éthyle dans 20 cm<sup>3</sup> de toluène, on ajoute goutte à goutte à -50°C, 1,46 cm<sup>3</sup> d'une solution toluénique à 20% d'hydruure de diisopropyl-aluminium. Après 1,5 heure à 0°C et 1,5 heure à 10°C, le milieu réactionnel est refroidi à 0°C et 20 cm<sup>3</sup> d'eau sont additionnés lentement. Après filtration du précipité et extraction avec de l'acétate d'éthyle, la phase organique lavée par 2 fois 80 cm<sup>3</sup> d'eau puis 80 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium, filtré puis évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,46 g d'une huile qui est chromatographiée sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,04 mm, hauteur 16 cm, diamètre 4 cm), en éluant sous une pression de 0,7 bar d'argon avec un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane 40/60 en volume et en recueillant des fractions de 20 cm<sup>3</sup>, les fractions 72 à 76 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,20 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyméthyl-phényl)-méthylsulfonamide sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 1,80 (mt : 1H); 2,83 (s : 3H); 2,87 (mt : 2H); 3,52 (mt : 2H); 4,21 (s large : 1H); 4,60 (mt : 1H); 4,74 (d large, J = 4 Hz : 2H); de 7,10 à 7,45 (mt : 12H)].

**Ex mpl 20**

Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(méthylsulfonyl)-3-aminobenzoate d'éthyle peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 15, à partir de 1,58 g de N-(méthylsulfonyl)-3-aminobenzoate d'éthyle et 2,0 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol. Après chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,04 mm, hauteur 24 cm, diamètre 7,8 cm), en éluant sous une pression de 0,7 bar d'argon avec un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane 50/50 puis 40/60 en volume et en recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>, les fractions 7 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour obtenir 2,0 g d'une huile jaune.

Le N-(méthylsulfonyl)-3-aminobenzoate d'éthyle peut être préparé en opérant de la façon suivante : à un mélange de 5,0 g de 3-aminobenzoate d'éthyle dans 150 cm<sup>3</sup> de pyridine, on ajoute à 3°C, 2,35 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyle. Après 20 heures à température ambiante, 200 cm<sup>3</sup> d'eau et 400 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle sont additionnés et le milieu réactionnel décanté. La phase organique est lavée par 3 fois 400 cm<sup>3</sup> d'eau et 400 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtré puis évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Après chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,04 mm, hauteur 25 cm, diamètre 7,8 cm), en éluant sous une pression de 0,7 bar d'argon avec un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane 25/75 en volume et en recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>, les fractions 27 à 36 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 5,24 g de N-(méthylsulfonyl)-3-aminobenzoate d'éthyle sous forme d'une huile orange.

**Exemple 21**

Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-isobutyl-pipérid-4-yl)-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,47 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pipérid-4-yl)-méthylsulfonamide dans 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute  
5 0,11 cm<sup>3</sup> d'isobutyraldéhyde, 0,057 cm<sup>3</sup> d'acide acétique à 100% et 320 mg de triacétoxyborohydrure de sodium. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et décanté. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite  
10 (2,7 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 20 cm, diamètre 2 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (40/60 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm<sup>3</sup>. Les fractions 3 à 15 sont réunies et concentrées à sec  
15 sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,22 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-isobutyl-pipérid-4-yl)-méthylsulfonamide, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,87 (d, J = 7 Hz : 6H); de 1,60 à 1,90 (mt : 5H); 1,93 (t large, J = 11,5 Hz : 2H); 2,03 (d, J = 7,5 Hz : 2H); 2,84 (s : 3H);  
20 2,89 (d large, J = 11,5 Hz : 2H); 3,38 (t large, J = 7 Hz : 2H); 3,47 (t large, J = 7 Hz : 2H); 3,62 (mt : 1H); 4,08 (mt : 1H); 4,43 (s : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pipérid-4-yl)-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une  
25 solution de 19 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-tert-butoxycarbonyl pipérid-4-yl)-méthylsulfonylamide dans 100 cm<sup>3</sup> de dioxane, on coule lentement 50 cm<sup>3</sup> d'une solution d'acide chlorhydrique 6N dans le dioxane. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est concentré à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu, est repris par

200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et par 200 cm<sup>3</sup> d'eau. La phase aqueuse est alcalinisée avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 4N puis extraite par 200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Cette phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 15,5 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pipéridin-4-yl)-méthylsulfonamide, sous la forme d'une meringue crème.

Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-tert-butoxycarbonylpipérid-4-yl)-méthylsulfonylamide, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 14,7 g de 4-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylamino}-(1-tert-butoxycarbonyl)-pipéridine dans 250 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute lentement 4,60 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyle puis 4,60 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 100 mg de 4-diméthylaminopyridine. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 200 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis agité pendant 30 minutes et décanté. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). La meringue obtenue reprise par 250 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, est à nouveau additionnée lentement de 4,60 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyle puis de 4,60 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et de 100 mg de 4-diméthylaminopyridine. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange est additionné de 200 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis agité pendant 30 minutes et décanté. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 35 cm, diamètre 5 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de

250 cm<sup>3</sup>. Les fractions 4 à 18 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 19 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-tert-butoxycarbonylpipérid-4-yl)-méthylsulfonylamide sous la forme d'une meringue crème, qui sera utilisée telle quelle à l'étape suivante.

La 4-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylamino}-(1-tert-butoxycarbonyl)-pipéridine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 9,22 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylamine, dans 300 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute 6,58 g 1-tert-butoxycarbonylpipéridin-4-one. Au mélange, refroidi à +5°C on ajoute en deux portions 9,54 g de triacétoxyborohydrure de sodium, puis coule 1,72 cm<sup>3</sup> d'acide acétique à 100%. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est additionné lentement de 500 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis bien agité et décanté. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 15 g de 4-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylamino}-(1-tert-butoxycarbonyl)-pipéridine sous la forme d'une meringue crème qui sera utilisée telle quelle à l'étape suivante.

## Exemple 22

N-benzyl-N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}amine : A une solution de 369 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylamine dans 15 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane on ajoute, à température ambiante sous atmosphère d'argon, 0,134 cm<sup>3</sup> de benzaldéhyde. Le mélange est refroidi vers 0°C, avant d'y ajouter progressivement 382 mg de triacétoxyborohydrure de sodium, puis 70 mm<sup>3</sup> d'acide acétique. Après 16 heures d'agitation à température ambiante le mélange est versé sur 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis extrait par deux fois 25 cm<sup>3</sup> de

dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)]. On obtient 0,29 g de N-benzyl-N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}amine sous forme d'une  
5 huile incolore [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,71 (t large,  $J = 7 \text{ Hz} : 2\text{H}$ ); 3,42 (mt : 2H); 3,49 (mt : 1H); 3,70 (s : 2H); 4,25 (s : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 13H)].

La 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine peut être obtenue de la  
10 manière suivante : A. 27 g de méthylsulfonate de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yle contenus dans un autoclave préalablement refroidi vers  $-60^\circ\text{C}$  on ajoute  $400 \text{ cm}^3$  d'un mélange de méthanol et d'ammoniac liquide (50/50 en volumes). Le milieu réactionnel est ensuite agité à  $60^\circ\text{C}$  pendant 24 heures, puis abandonné à l'air libre pour  
15 permettre l'évaporation de l'ammoniac et enfin concentré sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par  $500 \text{ cm}^3$  d'une solution aqueuse 0,37N d'hydroxyde de sodium et extrait par quatre fois  $500 \text{ cm}^3$  d'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont lavées successivement avec deux fois  $100 \text{ cm}^3$  d'eau distillée et  $100 \text{ cm}^3$  d'une solution saturée de  
20 chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)]. On obtient 14,2 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine sous forme d'une huile, qui  
25 concrétise en un solide de couleur crème.

### Exemple 23

N-benzyl-N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonamide : A une solution de 120 mg de N-benzyl-N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-



3-yl)amine dans 5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane on ajoute, à température ambiante sous atmosphère d'argon, 104 mm<sup>3</sup> de triéthylamine. Le mélange est refroidi vers 0°C, avant d'y ajouter 46,4 mm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyl, puis il est agité à température ambiante pendant 16 heures.

5 Le mélange réactionnel est dilué avec 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, puis est lavé avec deux fois 15 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa), fournissant une laque que l'on fait cristalliser par trituration dans le méthanol. On obtient ainsi 42 mg de N-benzyl-N-{1-[bis(4-

10 chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl)méthylsulfonamide, sous forme d'une poudre crème fondant à 171°C.

#### Exemple 24

La N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)amine peut être préparée comme dans l'exemple 22 mais en utilisant 188 mg de

15 3,5-difluorobenzaldéhyde et 369 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine et de 382 mg de triacétoxyborohydrure de sodium, sans purification par chromatographie-flash. On obtient 0,48 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)amine sous forme d'une huile incolore [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,73

20 (mt : 2H); de 3,40 à 3,55 (mt : 3H); 3,70 (s : 2H); 4,26 (s : 1H); 6,69 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); 6,83 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

#### Exemple 25

N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)méthylsulfonamide

25 A une solution de 433 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)amine dans 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane on ajoute, à température ambiante sous atmosphère d'argon, 347 mm<sup>3</sup> de triéthylamine.

Le mélange est refroidi vers 0°C, avant d'y ajouter une solution de 46,4 mm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyle dans 5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, puis il est agité à température ambiante pendant 1 heure. Le mélange réactionnel est dilué avec 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, puis est lavé avec deux fois 20 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est introduit en solution dans le méthanol sur une cartouche Bond Elut® SCX (10 g), en éluant successivement par du méthanol et par une solution 1M d'ammoniac dans le méthanol. Les fractions ammoniacales sont jointes et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient ainsi 0,44 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)méthylsulfonamide sous la forme d'une meringue de couleur crème [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,81 (s : 3H); 3,02 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,38 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 4,23 (s : 1H); 4,40 (mt : 1H); 4,54 (s : 2H); 6,75 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); 6,95 (mt : 2H); 7,25 (mt : 8H)].

### Exemple 26

N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)acétamide

A une solution de 2 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)amine dans 75 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane on ajoute, à température ambiante sous atmosphère d'argon, 1,6 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. Le mélange est refroidi vers 0°C avant d'y ajouter goutte à goutte 0,66 cm<sup>3</sup> de chlorure d'acétyle, puis il est agité à température ambiante pendant 16 heures. Le mélange réactionnel est dilué avec 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, puis est lavé avec deux fois 20 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie-flash sur

gel de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 n volumes)]. On obtient 1,2 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5 difluorobenzyl)acétamide sous forme d'une huile incolore [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm). On observe un mélange de rotamères. \*

5 2,06 et 2,14 (2s : 3H en totalité); 2,97 (mt : 2H); 3,43 (mt : 2H); 4,20 et 4,25 (2s : 1H en totalité); 4,54 et de 4,75 à 4,80 (mt : 1H en totalité); 4,68 et 4,78 (2s larges : 2H en totalité); 6,70 (mt : 3H); 7,24 (s large : 8H)].

### Exemple 27

N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-4-yl-méthyl)-  
10 méthylsulfonamide

A une solution de 398 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-4-ylméthyl)amine dans 8  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane on ajoute, à température ambiante sous atmosphère d'argon, 346  $\text{mm}^3$  de triéthylamine. Le mélange est refroidi vers 0°C, avant d'y ajouter 155  $\text{mm}^3$  de chlorure de

15 méthylsulfonyl, puis il est agité à température ambiante pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est dilué avec 35  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane, puis est lavé avec deux fois 20  $\text{cm}^3$  d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie-flash sur gel de silice

20 [éluant : dichlorométhane/méthanol (97/3 en volumes)]. On obtient 288 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-4-yl-méthyl)-méthylsulfonamide sous la forme d'une meringue de couleur crème [Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,83 (s : 3H); 3,02 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,40 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 4,23 (s : 1H); 4,43 (mt : 1H); 4,57 (s : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,32 (d large, J = 5,5 Hz : 2H); 8,60 (d large, J = 5,5 Hz : 2H)].

25

### Exempl 28

La N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-4-yl-méthyl)amine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 369 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylamine dans 15 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane on ajoute, à température ambiante sous atmosphère d'argon, 0,126 cm<sup>3</sup> de pyrid-4-yl-carboxaldéhyde. Le mélange est refroidi vers 0°C, avant d'y ajouter progressivement 382 mg de triacétoxyborohydrure de sodium, puis 70 mm<sup>3</sup> d'acide acétique. Après 72 heures d'agitation à température ambiante le mélange est versé sur 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis extrait par deux fois 10 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées avec 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est introduit en solution dans 5 cm<sup>3</sup> de méthanol sur une cartouche Bond Elut® SCX (10 g), en éluant successivement par 50 cm<sup>3</sup> de méthanol et par 60 cm<sup>3</sup> d'une 15 solution 1M d'ammoniac dans le méthanol. Les fractions ammoniacales sont jointes et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient ainsi 0,48 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-4-yl-méthyl)amine sous la forme d'une huile incolore.

#### Exemple 29

20 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-3-yl-méthyl)-méthylsulfonamide

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 27 mais à partir de 380 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-3-yl-méthyl)amine, on obtient 319 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-3-yl-méthyl)-méthylsulfonamide sous forme d'une meringue de couleur crème 25 [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,80 (s : 3H); 3,02 (t dédoublé, J = 7 et 1,5 Hz : 2H); 3,38 (t dédoublé, J = 7 et 1,5 Hz : 2H); 4,22 (s : 1H); 4,35 (mt : 1H); 4,56 (s : 2H); 7,23 (s large : 8H); 7,31 (dd, J = 8 et 5

Hz : 1H); 7,80 (d larg , J = 8 Hz : 1H); 8,57 (dd, J = 5 et 1,5 Hz : 1H); 8,63 (d large, J = 1,5 Hz : 1H)].

### Exemple 30

La N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-3-yl-méthyl)amine  
5 peut être préparée comme dans l'exemple 28 mais à partir de 0,124 cm<sup>3</sup> de pyrid-3-yl-carboxaldéhyde, 0,36 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine et de 0,38 g de triacétoxyborohydrure de sodium. On obtient ainsi 0,44 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-3-yl-méthyl)amine sous la forme d'une huile incolore.

### 10 Exemple 31

N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1,1-dioxo-1H-1λ<sup>6</sup>-benzo[d]isothiazol-3-yl)-amine

A 386 mg de méthylsulfonate de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yle  
en solution dans 10 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide on ajoute 182 mg de 1,1-  
15 dioxyde de 1,2-benzisothiazol-3-amine et 326 mg de carbonate de césium. Le milieu réactionnel est ensuite agité à 100°C pendant 9 heures, puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est lavé quatre fois avec 5 cm<sup>3</sup> d'eau distillée bouillante, désagréé par agitation dans 5 cm<sup>3</sup> d'eau distillée à température ambiante, puis recueilli par filtration et purifié par  
20 chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)]. On obtient 53 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1,1-dioxo-1H-1λ<sup>6</sup>-benzo[d]isothiazol-3-yl)-amine sous forme d'un produit pâteux [[Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 3,17 (mt : 2H); 3,61 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 4,37 (s : 1H);  
25 4,75 (mt : 1H); de 6,30 à 6,40 (mf : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,62 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 7,69 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 7,76 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 7,93 (d large, J = 7,5 Hz : 1H)].

Le 1,1-dioxyde de 1,2-benzisothiazol-3-amine peut être préparé selon la méthode décrite par Stoss, P. et coll., Chem. Ber. (1975), 108(12), 3855-63.

### Exemple 32

Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-N'-tert-butyloxycarbonylsulfamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 0,095 cm<sup>3</sup> d'alcool tertbutylique dans 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, est ajouté 0,048 cm<sup>3</sup> de chlorosulfonylisocyanate, après 2 minutes d'agitation sont ajoutés successivement, 0,21 g N-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-amine dans  
10 1,25 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre, puis 0,084 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. Après 1 heure d'agitation à une température voisine de 20°C, est ajouté sous vive agitation 2 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Le milieu réactionnel est décanté, séché sur sulfate de magnésium, filtré puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est  
15 chromatographié sur une cartouche Varian (6 cm<sup>3</sup>) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée puis éluee avec un mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle à l'aide d'une pompe Duramat en recueillant des fractions de 2 cm<sup>3</sup>. Les fractions 6 à 17 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 61  
20 mg de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-N'-tert-butyloxycarbonylsulfamide sous forme de meringue blanche [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 1,47 (s : 9H); 2,77 (t large, J = 8 Hz : 2H); 3,52 (mt : 2H); 4,19 (s : 1H); 5,06 (mt : 1H); de 6,75 à 6,90 (mt : 3H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H)].

25

### Exemple 33

Le (RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyridin-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide peut être obtenu de la façon suivante : A un mélange de 0,2 g de 3-[bromo-(4-chlorophényl)-méthyl]-pyridine et de 0,22 g de chlorhydrate de N-azétidin-3-yl-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide dans 10 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile on ajoute 0,2 g de carbonate de potassium et 23 mg de iodure de potassium puis on chauffe le mélange à reflux pendant 3 heures. Après avoir rajouté 0,2 g de carbonate de potassium on chauffe au reflux pendant 15 heures supplémentaires. Après refroidissement à 21°C, on élimine les matières insolubles par filtration puis on concentre a sec à 40°C sous 2,7 kPa. On obtient 170 mg d'une laque incolore que l'on purifie par chromatographie sur cartouche de silice (référence SIL-020-005, FlashPack, Jones Chromatography Limited, New Road, Hengoed, Mid Glamorgan, CF82 8AU, Royaume Uni) en éluant avec un mélange de cyclohexane : d'acétate d'éthyle 1 : 1 (6 cm<sup>3</sup>/min, fractions de 5 cm<sup>3</sup>). Les fractions de R<sub>f</sub>=5/57 (cyclohexane:acétate d'éthyle 1:1, plaque de silice, Merck référence 1.05719, Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Allemagne) sont réunies et concentrées sous 2,7 kPa à 40°C pour conduire à 100 mg de (RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyridin-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide fondant à 110°C [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 2,77 (mt : 2H); 2,98 (s : 3H); 3,38 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 4,70 (mt : 1H); 7,11 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 2H); 7,34 (d, J = 8 Hz : 2H); 7,41 (d, J = 8 Hz : 2H); 7,72 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,40 (dd, J = 5 et 1,5 Hz : 1H); 8,58 (d, J = 1,5 Hz : 1H)].

Les deux isomères du (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyridin-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluoro-phényl)-méthanesulfonamide peuvent être séparés sur phase stationnaire chirale CHIRACEL OD.

Premier isomère : spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,82 (s : 3H); 2,87 (mt : 2H); 3,53 (mt : 2H); 4,29 (s : 1H); 4,47 (mt : 1H); 6,80 (mt :

3H); 7,19 (dd,  $J = 8$  et  $5$  Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 4H); 7,62 (d large,  $J = 8$  Hz : 1H); 8,45 (d large,  $J = 5$  Hz : 1H); 8,59 (s large : 1H).

Deuxième isomère : spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,82 (s : 3H); 2,87 (mt : 2H); 3,54 (mt : 2H); 4,29 (s : 1H); 4,48 (mt : 1H); 6,80 (mt : 3H); 7,19 (dd large,  $J = 8$  et  $5$  Hz : 1H); de 7,25 à 7,35 (mt : 4H); 7,62 (dt,  $J = 8$  et  $2$  Hz : 1H); 8,46 (dd,  $J = 5$  et  $2$  Hz : 1H); 8,59 (d large,  $J = 2$  Hz : 1H).

Le chlorhydrate de N-azétidin-3-yl-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide est obtenu de la façon suivante : Dans un hydrogénateur de  $500\text{ cm}^3$ , une solution de 1 g de N-(1-benzhydryl-azétidin-3-yl)-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide dans un mélange de  $2,5\text{ cm}^3$  d'acide chlorhydrique 1M et de  $0,41\text{ cm}^3$  d'acide acétique est hydrogénée en présence de 0,161 g d'hydroxyde de palladium sous 30 bars d'hydrogène pendant 4 heures. Le catalyseur est éliminé par filtration sur un lit de célite puis le filtrat est concentré à sec à  $40^\circ\text{C}$  sous 2,7 kPa pour donner 630 mg de N-azétidin-3-yl-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide, fondant à  $216^\circ\text{C}$ .

Le N-(1-benzhydryl-azétidin-3-yl)-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide peut être obtenu en opérant comme dans l'exemple 13 (méthode 2) de la façon suivante : A une solution de 2 g de 1-benzhydryl-azétidin-3-ol dans  $100\text{ cm}^3$  de tétrahydrofuranne on ajoute successivement 0,86 g de N-(3,5-difluorophényl) méthylsulfonamide, 3,28g de triphényl phosphine puis 2 ml de diéthyl azodicarboxylate. On observe une augmentation de la température qui passe de  $22^\circ\text{C}$  à  $29^\circ\text{C}$ , ainsi que la formation d'un précipité dès la fin de l'addition du diéthyl azodicarboxylate. Après 20h à  $22^\circ\text{C}$ , on élimine le précipité par filtration puis on concentre le filtrat à sec à  $40^\circ\text{C}$  sous 2,7 kPa. Le résidu est trituré avec  $5\text{ cm}^3$  de méthanol pendant 20 minutes à  $21^\circ\text{C}$  fournissant 1,07g de N-(1-benzhydryl-azétidin-3-yl)-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide sous forme d'un solide amorphe blanc.



Le 1-benzhydryl-azétidin-3-ol peut être préparé selon le mode opératoire décrit par KATRITZKY A.R. et coll., J. Heterocycl. Chem., 271 (1994).

La 3-[bromo-(4-chlorophényl)-méthyl]-pyridine est obtenue de la façon suivante : A 1,5g de (4-Chlorophényl)-pyridin-3-yl-methanol on ajoute 3,5 cm<sup>3</sup>  
5 d'une solution d'acide bromhydrique à 48% dans l'acide acétique et 1 cm<sup>3</sup> de bromure d'acétyle. Le mélange de couleur ambrée ainsi obtenu est chauffé au reflux pendant 4 heures puis refroidi à 20°C, concentré à sec à 40°C sous 2,7 kPa conduisant à 1,53g de 3-[bromo-(4-chlorophényl)-méthyl]-pyridine (Rf=75/90, 254nm, Plaques de Silice, référence 1.05719, Merck KGaA, 64271  
10 Darmstadt, Allemagne).

Le (4-chlorophényl)-pyridin-3-yl-methanol est obtenu de la façon suivante : A une solution de 3 g de pyridine-3-carboxaldéhyde dans le tétrahydrofurane à 5°C, on ajoute 20 cm<sup>3</sup> d'une solution molaire de bromure de 4-chlorophényl magnésium dans l'éther éthylique. Après réchauffement à 20°C, on laisse  
15 réagir pendant 15 heures sous agitation. On ajoute alors 20 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure d'ammonium puis 20 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Le mélange est décanté et les phases organiques sont extraites avec 20 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle supplémentaires. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium puis concentrés à sec à 40°C sous  
20 2,7 kPa. Le résidu obtenu est chromatographié sur silice (Amicon, 20-45 µm, 500 g silice, colonne de diamètre 5 cm) en éluant avec un mélange de cyclohexane : acétate d'éthyle de 80 : 20 à 50 : 50 sous une pression d'argon de 0,4 bar. Les fractions contenant le composé de Rf=13/53 (Plaques de Silice Merck, référence 1.05719, Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Allemagne)  
25 sont réunies et évaporées à sec à 40°C sous 2,7 kPa pour donner 2,53 g de 4-Chlorophényl)-pyridin-3-yl-methanol.

**Exemple 34**

Le N-{1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide est obtenu de la façon suivante : A un mélange de 0,2 g  
5 de chlorure de 4,4'-difluorobenzhydryle et de 0,26 g de chlorhydrate de N-azétidin-3-yl-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide dans 10 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile on ajoute 0,36 g de carbonate de potassium et 27 mg de iodure de potassium puis on chauffe le mélange à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement à 21°C, on élimine les matières insolubles par filtration puis  
10 on concentre à sec à 40°C sous 2,7 kPa. On triture le résidu avec 30 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle puis on élimine le solide par filtration. On concentre le filtrat à sec à 40°C sous 2,7 kPa et on obtient 90 mg de solide jaune pâle que l'on purifie par chromatographie sur cartouche BondElut SCX contenant 2 g de silice greffée (référence 1225-6019, Varian Associates, Inc. 24201 Frampton  
15 Avenue, Harbor City, CA90710, USA) en éluant avec une solution à 2M d'ammoniaque méthanolique. Les fractions de R<sub>f</sub>=16/82 (cyclohexane-acétate d'éthyle 7/3), plaque de silice, référence 1.05719, Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Allemagne) sont réunies et concentrées sous 2,7 kPa à 40°C pour conduire à 243 mg de N-{1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-azétidin-  
20 3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide fondant à 98°C [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 2,74 (t large, J = 7 Hz : 2H); 3,00 (s : 3H); 3,37 (t large, J = 7 Hz : 2H); 4,43 (s : 1H); 4,69 (mt : 1H); de 7,05 à 7,20 (mt : 6H); 7,28 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 7,40 (mt : 4H)].

**Exemple 35**

25 Le (RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyridin-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : Un mélange d'environ 100 mg de (4-pyridyl)-(4-chlorophényl)-chlorométhane ,

143 mg de chlorhydrate de N-azétidin-3-yl-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide, 17 mg d'iodure de potassium et 200 mg de carbonate de potassium dans 5 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile, est agité environ 18 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est ensuite porté au reflux pendant 3 heures, additionné de 17 mg d'iodure de potassium et laissé au reflux pour 2 heures supplémentaires. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté. Le solide est rincé avec de l'acétonitrile, puis 2 fois 3 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les filtrats sont concentrés à sec sous pression réduite. On obtient 230 mg d'une

5 pâte jaune pâle que l'on purifie par chromatographie préparative sur couche mince de silice [4 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 0,5 mm], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (5-95 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché, filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous

15 pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 12 mg de (RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyridin-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,82 (s : 3H); 2,96 (mf : 2H); de 3,50 à 3,80 (mt : 2H); 4,33 (mf : 1H); 4,54 (mt : 1H); 6,82 (mt : 3H); de 7,20 à 7,45 (mt : 6H); 8,53 (d large, J = 5,5 Hz : 2H)].

20

Les deux isomères du (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyridin-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluoro-phényl)-méthanesulfonamide peuvent être séparés sur phase stationnaire chirale CHIRACEL OJ.

Premier isomère : spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,83 (s : 3H); 2,87 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,51 (mt : 1H); 3,60 (mt : 1H); 4,24 (s : 1H); 4,50 (mt : 1H); 6,82 (mt : 3H); de 7,20 à 7,35 (mt : 6H); 8,50 (d large, J = 5,5 Hz : 2H).

25

Deuxième isomère : spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,83

(s : 3H); 2,88 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 3,51 (mt : 1H); 3,61 (mt : 1H); 4,25 (s : 1H); 4,51 (mt : 1H); 6,81 (mt : 3H); de 7,20 à 7,35 (mt : 6H); 8,50 (d large, J = 5,5 Hz : 2H).

Le (4-pyridyl)-(4-chlorophényl)-chlorométhane peut être préparé de la manière suivante : A une suspension de 100 mg de (4-pyridyl)-(4-chlorophényl)-méthanol dans 2 cm<sup>3</sup> de toluène, refroidie à une température voisine de 0°C, on ajoute 0,0598 cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyle. Après 2 heures à une température voisine de 0°C et 1 heure à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. On obtient environ 100 mg de (4-pyridyl)-(4-chlorophényl)-chlorométhane sous forme d'un solide blanc.

Le (4-pyridyl)-(4-chlorophényl)-méthanol peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 2 g de 4-(4-chlorobenzoyl)-pyridine dans 160 cm<sup>3</sup> d'éthanol, sont ajoutés, à une température voisine de 20°C, 348 mg de tétrahydroborure de sodium. Après 2 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 90 mg de tétrahydroborure de sodium. Après environ 1,5 heures à la même température, on dilue le milieu réactionnel avec 200 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et 200 cm<sup>3</sup> d'eau. Le pH de la phase aqueuse est ajusté à environ une valeur de 5 par ajout d'environ 13 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec 3 fois 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 2 g de (4-pyridyl)-(4-chlorophényl)-méthanol sous forme d'une poudre blanche.

### Exemple 36

A une solution de 330 mg de {1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}(3,5-difluorobenzyl)amine dans 25 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurann on ajoute, à

température ambiante sous atmosphère d'argon, 24,4 mg d'une dispersion d'hydruure de sodium à 75% dans l'huile minérale. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 heure avant d'y ajouter 59 mm<sup>3</sup> de chloroformiate de méthyle, puis l'agitation est maintenue 18 heures dans les mêmes conditions. Le mélange réactionnel est additionné de 0,3 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et le tétrahydrofuranne est chassé au rotavapor. Le résidu obtenu est extrait au dichlorométhane, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)]. On obtient 328 mg de {1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-(3,5-difluorobenzyl)carbamate de méthyle sous forme d'une huile incolore [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,97 (mt : 2H); 3,39 (mt : 2H); 3,71 (s : 3H); 4,24 (s large : 1H); 4,45 (mf : 1H); 4,57 (s : 2H); de 6,65 à 6,80 (mt : 3H); de 7,15 à 7,30 (mt : 8H)].

### Exemple 37

Le (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluoro-phényl)-méthylsulfonamide peut être obtenu en opérant comme à l'exemple 33, à partir de 0,16 g de bromhydrate de (RS)-5-[bromo-(4-chloro-phényl)-méthyl]-pyrimidine, de 0,131 g de chlorhydrate de N-azétidin-3-yl-N-(3,5-difluorophényl)-méthanesulfonamide dans 5 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile, de 303 mg de carbonate de potassium et de 95 mg de iodure de potassium, on obtient ainsi 26 mg de (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluoro-phényl)-méthylsulfonamide sous forme d'une meringue jaune [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,83 (s : 3H); 2,91 (mt : 2H); 3,57 (mt : 2H); 4,31 (s : 1H); 4,50 (mt : 1H); de 6,75 à 6,90 (mt : 3H); 7,29 (s : 4H); 8,71 (s : 2H); 9,08 (s : 1H)].

Les médicaments selon l'invention sont constitués par au moins un composé de formule (I) ou un isomère ou un sel d'un tel composé, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement  
5 actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés.+ Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est  
10 mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

15 Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants,  
20 par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le  
25 propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants,

isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement et/ou la prévention des psychoses y compris la schizophrénie, des troubles anxieux, de la dépression, de l'épilepsie, de la neurodégénération, des désordres cérébelleux et spinocérébelleux, des désordres cognitifs, du trauma crânien, des attaques de panique, des neuropathies périphériques, des glaucomes, de la migraine, de la maladie de Parkinson, de la maladie d'Alzheimer, de la chorée de Huntington, du syndrome de Raynaud, des tremblements, du désordre compulso-obsessionnel, de la démence sénile, des désordres thymiques, du syndrome de Tourette, de la dyskinésie tardive, des désordres bipolaires, des cancers, des désordres du mouvement induit par les médicaments, des dystonies, des chocs endotoxémiques, des chocs hémorragiques, de l'hypotension, de l'insomnie, des maladies immunologiques, de la sclérose en plaques, des vomissements, de l'asthme, des troubles de l'appétit (boulimie, anorexie), de l'obésité, des troubles de la mémoire, des troubles du transit intestinal, dans le sevrage aux traitements chroniques et abus d'alcool ou de

médicaments (opioïdes, barbituriques, cannabis, cocaïne, amphétamine, phencyclide, hallucinogènes, benzodiazépines par exemple), comme analgésiques ou potentialisateurs de l'activité analgésique des médicaments narcotiques et non narcotiques, .

- 5 Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 5 mg et 1000 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 1 mg à 250 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en  
10 fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

#### EXEMPLE A

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de  
15 produit actif ayant la composition suivante :

	- Composé de formule (I).....	50 mg
	- Cellulose.....	18 mg
	- Lactose.....	55 mg
	- Silice colloïdale.....	1 mg
20	- Carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg
	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	1 mg

#### EXEMPLE B

On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 50 mg de  
25 produit actif ayant la composition suivante :

	- Composé de formule (I).....	50 mg
--	-------------------------------	-------



	- Lactose.....	104 mg
	- Cellulose.....	40 mg
	- Polyvidone.....	10 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	22 mg
5	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	2 mg
	- Silice colloïdale.....	2 mg
	- Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à	245 mg

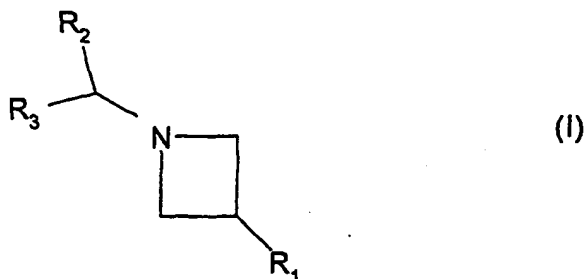
#### 10 EXEMPLE C

On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Composé de formule (I).....	10 mg
	- Acide benzoïque.....	80 mg
15	- Alcool benzylique.....	0,06 ml
	- Benzoate de sodium.....	80 mg
	- Ethanol à 95 %.....	0,4 ml
	- Hydroxyde de sodium.....	24 mg
	- Propylène glycol.....	1,6 ml
20	- Eau.....q.s.p.	4 ml

## REVENDICATIONS

1 - Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif au moins un composé de formule :



5 dans laquelle

$R_1$  représente un radical  $-N(R_4)R_5$ ,  $-N(R_4)-CO-R_5$ ,  $-N(R_4)-SO_2R_6$ ,

$R_2$  et  $R_3$ , identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle et indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  $-CO-alk$ , cyano,  $-COOH$ ,  $COOalk$ ,  $-CONR_7R_8$ ,  $-CO-NH-NR_9R_{10}$ , alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle ou  $-alk-NR_7R_8$ ; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényne, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényne, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrimidyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle et thiényne, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano,  $-COOH$ ,  $COOalk$ ,  $-CO-NH-NR_9R_{10}$ ,  $-CONR_7R_8$ ,  $-alk-NR_9R_{10}$ , alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

$R_4$  représente un radical  $-C(R_{11})(R_{12})-$ Het, -Het,  $-C(R_{11})(R_{12})-$ Ar, Ar, cycloalkyle ou norbornyle,

$R_5$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, alcoxy, Ar, Het, -CH<sub>2</sub>Ar, -CH<sub>2</sub>Het ou  
5 alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

$R_6$  représente un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, alcoxy, Ar, Het, -CH<sub>2</sub>Ar, -CH<sub>2</sub>Het ou alkyle éventuellement substitué par 1 ou plusieurs halogène,

$R_7$  et  $R_8$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un  
10 radical alkyle ou bien  $R_7$  et  $R_8$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

15  $R_9$  et  $R_{10}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien  $R_9$  et  $R_{10}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi  
20 oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk ou -CO-NH<sub>2</sub>,

$R_{11}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, alcoxyalkyle, Ar, Het, -CH<sub>2</sub>Ar,  
25 -CH<sub>2</sub>Het ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

$R_{12}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, alkoxyalkyle ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

ou bien  $R_{11}$  et  $R_{12}$  forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont  
5 rattachés un cycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

Ar représente un radical phényle, naphtyle ou indényle, ces différents  
radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène,  
10 alkyle, alkoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>,  
-CO-NH-NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, -alk-NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>,  
-NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, alkylthioalkyle, formyle, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, Het, -O-alk-NH-cycloalkyle,  
SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, hydroxy, hydroxyalkyle, -NHCOalk, NHCOOalk ou sur 2 atomes de  
carbone adjacents par dioxyméthylène,

15 Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alkoxy, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée,

20  $R_{13}$  et  $R_{14}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $R_{13}$  et  $R_{14}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou  
25 plusieurs alkyle,

$R_{15}$  et  $R_{16}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $R_{15}$  et  $R_{16}$  forment ensemble avec l'atom d'azote

auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

5 alk représente un radical alkyle ou alkylène,

les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de carbone et les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 10 atomes de carbone,

les isomères optiques de ces composés et leurs sels avec un acide minéral  
10 ou organique pharmaceutiquement acceptables.

2 – Composition pharmaceutique selon la revendication 1 pour laquelle dans la formule (I) Het est choisi parmi benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, cinnoline, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrazole, pyrrole, pyridine, imidazole, indole,  
15 isoquinoline, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, pipéridine, pipérazine, triazole, furane, tétrahydroisoquinoline, tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy,  $\text{OCF}_3$  ou  $\text{CF}_3$ .

3 – Composition pharmaceutique selon la revendication 1 pour laquelle dans  
20 le composé de formule (I)

$\text{R}_1$  représente un radical  $-\text{N}(\text{R}_4)\text{R}_5$ ,  $-\text{N}(\text{R}_4)-\text{SO}_2\text{R}_6$ ,

$\text{R}_2$  représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  $-\text{CO}-\text{alk}$ , cyano,  $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ , hydroxyalkyle ou  $-\text{alk}-\text{NR}_7\text{R}_8$ ; soit un hétéroaromatique choisi  
25 parmi les cycles pyridyle, pyrimidyle, thiazolyle et thiényl, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un

halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -alk-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle ou hydroxyalkyle ,

R<sub>3</sub> représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs  
5 halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, hydroxyalkyle ou -alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle, pyrimidyle, thiazolyle et thiényl, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un  
10 halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -alk-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle ou hydroxyalkyle ,

R<sub>4</sub> représente un radical -C(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)-Het, -Het, -C(R<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>)-Ar, Ar ou norbornyle,

R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle,  
15 -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, alcoxy, -CH<sub>2</sub>Ar, -CH<sub>2</sub>Het ou alkyle,

R<sub>6</sub> représente un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, alcoxy, -CH<sub>2</sub>Ar, -CH<sub>2</sub>Het ou alkyle,

R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel  
20 ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub>, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un  
25 radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk ou hydroxyalkyle ou bien R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont

rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, oxo, hydroxyalkyle ou  
5 -CO-NH<sub>2</sub>,

R<sub>11</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, alcoxyalkyle, Ar, Het, -CH<sub>2</sub>Ar, -CH<sub>2</sub>Het ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

R<sub>12</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle,  
10 -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, alcoxyalkyle ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

ou bien R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un cycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre  
15 et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

Ar représente un radical phényle ou naphtyle, ces différents radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -CONR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, alkylsulfonyl, -alk-NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, -NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, hydroxy, hydroxyalkyle ou sur 2 atomes de carbone adjacents  
20 par dioxyméthylène,

Het représente un hétérocycle choisi parmi benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, furane, tétrahydroisoquinoline et tétrahydroquinoline,  
25 ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, halogène, alcoxycarbonyl, oxo, hydroxy, OCF<sub>3</sub> ou CF<sub>3</sub>,

$R_{13}$  et  $R_{14}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $R_{13}$  et  $R_{14}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

$R_{15}$  et  $R_{16}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $R_{15}$  et  $R_{16}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

les isomères optiques de ces composés et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables.

4 - Composition pharmaceutique selon la revendication 1 pour laquelle dans le composé de formule (I)

$R_1$  représente un radical  $-N(R_4)-SO_2R_6$ ,

$R_2$  représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano,  $-CONR_7R_8$ , hydroxyalkyle ou  $-alk-NR_7R_8$ ; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle, pyrimidyle, thiazolyle et thiényl, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  $-CONR_7R_8$  ou hydroxyalkyle ,

$R_3$  représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano,  $-CONR_7R_8$ , hydroxyalkyle ou  $-alk-NR_7R_8$ ; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles



pyridyle, pyrimidyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  $-\text{CONR}_7\text{R}_8$  ou hydroxyalkyle,

$\text{R}_4$  représente -Het ou Ar,

5  $\text{R}_6$  représente un radical hydroxyalkyle ou alkyle,

$\text{R}_7$  et  $\text{R}_8$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $\text{R}_7$  et  $\text{R}_8$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi  
10 oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

Ar représente un radical phényle ou naphtyle, ces différents radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy,  $-\text{CO-alk}$ , cyano,  $-\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $-\text{alk-NR}_{15}\text{R}_{16}$ ,  $-\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  
15 hydroxy ou hydroxyalkyle,

Het représente un hétérocycle choisi parmi benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, thiazole, thiadiazole, furane, tétrahydroisoquinoline et tétrahydroquinoline,  
20 ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy,  $\text{OCF}_3$  ou  $\text{CF}_3$ ,

$\text{R}_{13}$  et  $\text{R}_{14}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $\text{R}_{13}$  et  $\text{R}_{14}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à  
25 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi

oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

$R_{15}$  et  $R_{16}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $R_{15}$  et  $R_{16}$  forment ensemble avec l'atome d'azote  
5 auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

les isomères optiques de ces composés et leurs sels avec un acide minéral  
10 ou organique pharmaceutiquement acceptables.

5 - Composition selon la revendication 1 pour laquelle le composé de formule (I) est choisi parmi les composés suivants :

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(6-chloropyrid-2-yl)-méthyl-sulfonamide,

15 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(6-éthylpyrid-2-yl)-méthyl-sulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-6-yl-méthyl-sulfonamide,

20 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-5-yl-méthyl-sulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-isoquinol-5-yl-méthyl-sulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthyl-sulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-oxyde-pyrid-3-yl)-méthylsulfonamide,

N-(1R,2S,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide,

5 N-(1R,2R,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

10 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(thiazol-2-yl)-méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-méthoxyphényl)-méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyphényl)-méthylsulfonamide,

15 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyméthyl-phényl)-méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(méthylsulfonyl)-3-aminobenzoate d'éthyle,

20 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-isobutyl-pipérid-4-yl)-méthylsulfonamide,

N-benzyl-N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}amine,

N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)amine,

N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-

difluorobenzyl)méthylsulfonamide,

N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-3-yl-méthyl)-  
méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-  
5 méthylsulfonamide,

(RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-  
difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-  
difluorophényl)-méthylsulfonamide,

10 (S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-  
difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-  
difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-  
15 difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-  
difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-  
difluorophényl)-méthylsulfonamide,

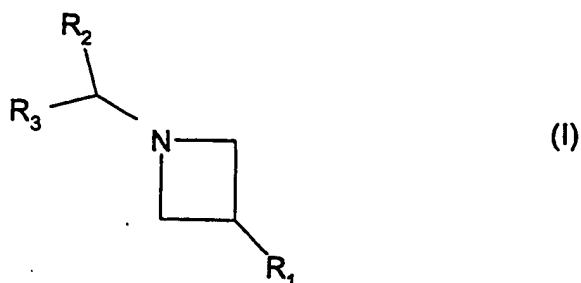
20 (R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-  
difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-  
difluorophényl)-méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-benzylsulfonamide,

leurs isomères optiques et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables.

5 6 - Composé de formule :



dans laquelle

$R_1$  représente un radical  $-N(R_4)R_5$ ,  $-N(R_4)-CO-R_5$ ,  $-N(R_4)-SO_2R_5$ ,

$R_2$  et  $R_3$ , identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi  
 10 parmi phényle, naphtyle et indényle, ces aromatiques étant non substitués ou  
 substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy,  
 trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  $-CO-alk$ , cyano,  $-COOH$ ,  $COOalk$ ,  
 $-CONR_7R_8$ ,  $-CO-NH-NR_9R_{10}$ , alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle,  
 alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle ou  
 15  $-alk-NR_7R_8$ ; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle,  
 benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-  
 dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, furyle, imidazolyle,  
 isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrimidyle, quinolyle,  
 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques  
 20 pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy,  
 hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano,  $-COOH$ ,  $COOalk$ ,  
 $-CO-NH-NR_9R_{10}$ ,  $-CONR_7R_8$ ,  $-alk-NR_9R_{10}$ , alkylsulfanyle, alkylsulfinyle,

alkylsulfonyl, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

$R_4$  représente un radical  $-C(R_{11})(R_{12})-$ Het, -Het,  $-C(R_{11})(R_{12})-$ Ar, Ar, cycloalkyle ou norbornyle,

- 5  $R_5$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, alcoxy, Ar, Het, -CH<sub>2</sub>Ar, -CH<sub>2</sub>Het ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

- $R_6$  représente un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, alcoxy, Ar, Het, -CH<sub>2</sub>Ar, -CH<sub>2</sub>Het ou alkyle éventuellement  
10 substitué par 1 ou plusieurs halogène,

- $R_7$  et  $R_8$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $R_7$  et  $R_8$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi  
15 oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

- $R_9$  et  $R_{10}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien  $R_9$  et  $R_{10}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont  
20 rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk ou -CO-NH<sub>2</sub>,

R<sub>11</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, alcoxyalkyle, Ar, Het, -CH<sub>2</sub>Ar, -CH<sub>2</sub>Het ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

R<sub>12</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle,  
5 -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, alcoxyalkyle ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

ou bien R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un cycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre  
10 et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

Ar représente un radical phényle, naphtyle ou indényle, ces différents radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>,  
-CO-NH-NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, -alk-NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>,  
15 -NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, alkylthioalkyle, formyle, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, Het, -O-alk-NH-cycloalkyle, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, hydroxy, hydroxyalkyle, -NHCOalk, NHCOOalk ou sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi  
20 oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée,

R<sub>13</sub> et R<sub>14</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>13</sub> et R<sub>14</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote  
25 auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi

oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

- $R_{15}$  et  $R_{16}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $R_{15}$  et  $R_{16}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

- les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de carbone et les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 10 atomes de carbone,

les isomères optiques de ces composés et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables

- à l'exception du composé pour lequel  $R_2$  et  $R_3$  représentent des radicaux phényle,  $R_1$  représente un radical  $-N(R_4)SO_2R_6$  pour lequel  $R_4$  représente un radical phényle et  $R_6$  représente un radical méthyle.

- 7 – Composé de formule (I) selon la revendication 6 pour lequel Het est choisi parmi benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, cinnoline, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrazole, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, pipéridine, pipérazine, triazole, furane, tétrahydroisoquinoline, tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy,  $OCF_3$  ou  $CF_3$ .

- 8 – Composé de formule (I) selon la revendication 6 pour lequel



$R_1$  représente un radical  $-N(R_4)R_5$ ,  $-N(R_4)-SO_2R_6$ ,

$R_2$  représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  $-CO-alk$ , cyano,  $-CONR_7R_8$ , hydroxyalkyle ou  $-alk-NR_7R_8$ ; soit un hétéroaromatique choisi  
 5 parmi les cycles pyridyle, pyrimidyle, thiazolyle et thiényl, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  $-CONR_7R_8$ ,  $-alk-NR_8R_{10}$ , alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyl ou hydroxyalkyle ,

10  $R_3$  représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  $-CO-alk$ , cyano,  $-CONR_7R_8$ , hydroxyalkyle ou  $-alk-NR_7R_8$ ; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle, pyrimidyle, thiazolyle et thiényl, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un  
 15 halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  $-CONR_7R_8$ ,  $-alk-NR_8R_{10}$ , alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyl ou hydroxyalkyle ,

$R_4$  représente un radical  $-C(R_{11})(R_{12})-Het$ ,  $-Het$ ,  $-C(R_{11})(R_{12})-Ar$ ,  $Ar$  ou norbornyle,

20  $R_5$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle,  $-alk-COOalk$ ,  $-alk-CONR_7R_8$ ,  $-alk-NR_7R_8$ , alcoxy,  $-CH_2Ar$ ,  $-CH_2Het$  ou alkyle,

$R_6$  représente un radical hydroxyalkyle,  $-alk-COOalk$ ,  $-alk-CONR_7R_8$ ,  $-alk-NR_7R_8$ , alcoxy,  $-CH_2Ar$ ,  $-CH_2Het$  ou alkyle,

$R_7$  et  $R_8$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un  
 25 radical alkyle ou bien  $R_7$  et  $R_8$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10

chaînon, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

- 5  $R_9$  et  $R_{10}$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk ou hydroxyalkyle ou bien  $R_9$  et  $R_{10}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînon, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou  
10 plusieurs alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, oxo, hydroxyalkyle ou -CO-NH<sub>2</sub>,

$R_{11}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, alcoxyalkyle, Ar, Het, -CH<sub>2</sub>Ar, -CH<sub>2</sub>Het ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

- 15  $R_{12}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, alcoxyalkyle ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

- ou bien  $R_{11}$  et  $R_{12}$  forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un cycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînon,  
20 contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

- Ar représente un radical phényle ou naphthyle, ces différents radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -CONR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, alkylsulfonyl, -alk-NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, -NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, CF<sub>3</sub>,  
25 OCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, hydroxy, hydroxyalkyle ou sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène,

Het représente un hétérocycle choisi parmi benzimidazol, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, furane, tétrahydroisoquinoline et tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy,  $\text{OCF}_3$  ou  $\text{CF}_3$ ,

$\text{R}_{13}$  et  $\text{R}_{14}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $\text{R}_{13}$  et  $\text{R}_{14}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

$\text{R}_{15}$  et  $\text{R}_{16}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $\text{R}_{15}$  et  $\text{R}_{16}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

les isomères optiques de ces composés et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables,

à l'exception du composé pour lequel  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_3$  représentent des radicaux phényle,  $\text{R}_1$  représente un radical  $-\text{N}(\text{R}_4)\text{SO}_2\text{R}_6$  pour lequel  $\text{R}_4$  représente un radical phényle et  $\text{R}_6$  représente un radical méthyle.

9 – Composé de formule (I) selon la revendication 6 dans laquelle

$\text{R}_1$  représente un radical  $-\text{N}(\text{R}_4)-\text{SO}_2\text{R}_6$ ,

$R_2$  représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano,  $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ , hydroxyalkyle ou  $-\text{alk-NR}_7\text{R}_8$ ; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle, pyrimidyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant  
5 être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  $-\text{CONR}_7\text{R}_8$  ou hydroxyalkyle ,

$R_3$  représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano,  $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ , hydroxyalkyle ou  $-\text{alk-NR}_7\text{R}_8$ ; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles  
10 pyridyle, pyrimidyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  $-\text{CONR}_7\text{R}_8$  ou hydroxyalkyle ,

$R_4$  représente -Het ou Ar,

$R_6$  représente un radical hydroxyalkyle ou alkyle,

15  $R_7$  et  $R_8$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $R_7$  et  $R_8$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou  
20 plusieurs alkyle,

Ar représente un radical phényle ou naphtyle, ces différents radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy,  $-\text{CO-alk}$ , cyano,  $-\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $-\text{alk-NR}_{15}\text{R}_{16}$ ,  $-\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ , hydroxy ou hydroxyalkyle,

25 Het représente représente un hétérocycle choisi parmi benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophèn , thiophène, quinazoline,

quinoxaline, quinoline, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, thiazole, thiadiazole, furane, tétrahydroisoquinoline et tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy,  $\text{OCF}_3$  ou  $\text{CF}_3$ ,

- 5  $\text{R}_{13}$  et  $\text{R}_{14}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $\text{R}_{13}$  et  $\text{R}_{14}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou  
10 plusieurs alkyle,

- $\text{R}_{15}$  et  $\text{R}_{16}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $\text{R}_{15}$  et  $\text{R}_{16}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi  
15 oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

les isomères optiques de ces composés et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables,

- à l'exception du composé pour lequel  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_3$  représentent des radicaux  
20 phényle,  $\text{R}_1$  représente un radical  $-\text{N}(\text{R}_4)\text{SO}_2\text{R}_6$  pour lequel  $\text{R}_4$  représente un radical phényle et  $\text{R}_6$  représente un radical méthyle.

10 - Composé de formule (I) selon la revendication 6 choisi parmi les composés suivants :

- $\text{N}\{1\text{-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}\}\text{-N-(6-chloropyrid-2-yl)-méthyl-}$   
25 sulfonamide,

$\text{N}\{1\text{-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}\}\text{-N-(6-éthylpyrid-2-yl)-méthyl-}$

sulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-6-yl-méthyl-sulfonamide,

5 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-5-yl-méthyl-sulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-isoquinol-5-yl-méthyl-sulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthyl-sulfonamide,

10 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-oxyde-pyrid-3-yl)-méthylsulfonamide,

N-(1R,2S,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide,

15 N-(1R,2R,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(thiazol-2-yl)-méthylsulfonamide,

20 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-méthoxyphényl)-méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyphényl)-méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyméthyl-phényl)-méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(méthylsulfonyl)-3-aminobenzoate d'éthyle,

- 5 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-isobutyl-pipérid-4-yl)-méthylsulfonamide,

N-benzyl-N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}amine,

N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)amine,

- 10 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)méthylsulfonamide,

N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-3-yl-méthyl)-méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

- 15 (RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

- 20 (S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-

difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

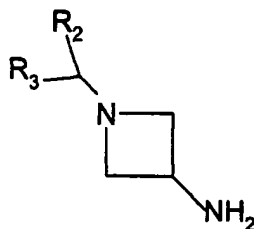
10 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-benzylsulfonamide,

leurs isomères optiques et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables.

11 – Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide, ses isomères optiques et ses sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables.

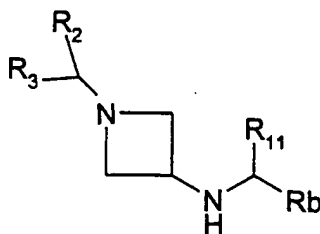
12 – Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 6 pour lesquels  $R_1$  représente un radical  $-N(R_4)R_5$  dans lequel  $R_5$  est un atome d'hydrogène,  $R_4$  est un radical  $-CR_{11}R_{12}-Ar$  ou  $-CR_{11}R_{12}-Het$  et  $R_{12}$  est un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé  $Rb-COR_{11}$  pour lequel  $R_{11}$  a les mêmes significations que dans la revendication 6 avec un dérivé de formule :





Rb représente radical Ar ou Het,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_{11}$  Ar et Het ont les mêmes significations que dans la revendication 6, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

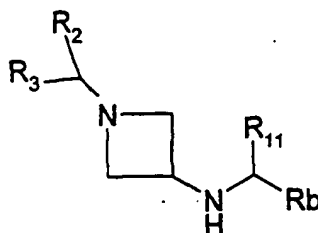
- 5 13 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 6 pour lesquels  $R_1$  représente un radical  $-N(R_4)-CO-R_5$  dans lequel  $R_4$  est un radical  $-C(R_{11})(R_{12})-Het$  ou  $-C(R_{11})(R_{12})-Ar$  et  $R_{12}$  est un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé  $Hal-COR_5$  avec un dérivé de formule :



10

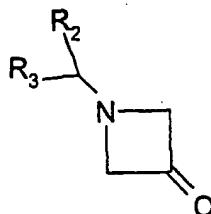
Hal représente un atome d'halogène Rb représente un radical Ar ou Het et  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_{11}$ , Ar et Het ont les mêmes significations que dans la revendication 6, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

- 15 14 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 6 pour lesquels  $R_1$  représente un radical  $-N(R_4)-SO_2R_6$  dans lequel  $R_4$  est un radical  $-C(R_{11})(R_{12})-Ar$  ou  $-C(R_{11})(R_{12})-Het$  et  $R_{12}$  est un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé  $Hal-SO_2R_6$ , avec un dérivé de formul :



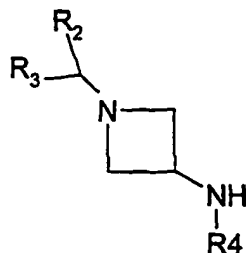
$R_2, R_3, R_{11}, R_5$  ont les mêmes significations que dans la revendication 6, Hal représente un atome d'halogène et Rb représente un radical Ar et Het, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

15 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 6 pour lesquels  $R_1$  représente un radical  $-N(R_4)R_5$  caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé  $R_5(R_4)NH$  avec un dérivé de formule :



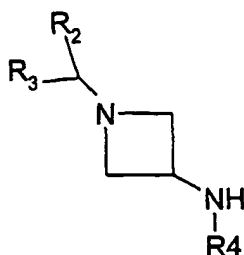
10  $R_2, R_3, R_4, R_5$  ont les mêmes significations que dans la revendication 6, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

16 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 6 pour lesquels  $R_1$  représente un radical  $-N(R_4)SO_2R_6$  caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé Hal-SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> sur un dérivé de formule :



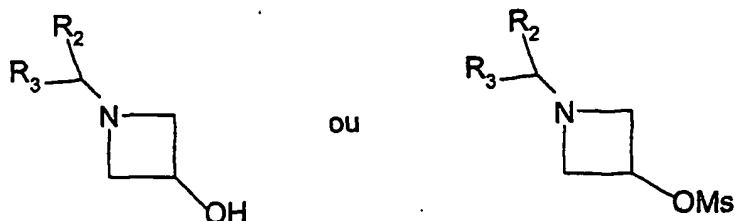
$R_2, R_3, R_4$  et  $R_6$  ont les mêmes significations que dans la revendication 6 et Hal représente un atome d'halogène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

- 5 17 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 6 pour lesquels  $R_1$  représente un radical  $-N(R_4)COR_5$  caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé Hal-COR<sub>6</sub> avec un dérivé de formule :



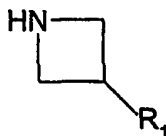
- 10  $R_2, R_3, R_4$  et  $R_5$  ont les mêmes significations que dans la revendication 6 et Hal représente un atome d'halogène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

- 18 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 6 pour lesquels  $R_1$  représente un radical  $-N(R_4)-SO_2-R_6$ ,  $R_4$  est  
 15 un radical Het ou Ar caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé Rd-NH-SO<sub>2</sub>-R<sub>6</sub> avec un dérivé de formule :



Rd représente un radical Ar ou Het, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>6</sub> ont les mêmes significations que dans la revendication 6 et Ms représente un radical méthylsulfonyloxy, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

19 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 6 caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé R<sub>2</sub>-CHBr-R<sub>3</sub> avec un dérivé de formule :



10 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont les mêmes significations que dans la revendication 6, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

20 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 6 pour lesquels R<sub>1</sub> représente un radical -N(R<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>-R<sub>6</sub> pour lequel R<sub>4</sub> est un radical pipérid-4-yle substitué sur l'azote par un radical alkyle caractérisé en ce que l'on alkyle un composé de formule (I) correspondant pour lequel R<sub>1</sub> représente un radical -N(R<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>-R<sub>6</sub> pour lequel R<sub>4</sub> est un radical pipérid-4-yle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

20 21 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 6 pour lesquels R<sub>1</sub> représente un radical -N(R<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>-R<sub>6</sub> pour

lequel  $R_4$  est un radical phényle substitué par un radical pyrrolid-1-yle  
varactérisé en ce que l'on fait réagir la pyrrolidine sur un composé de formule  
(I) correspondant pour lequel  $R_1$  représente un radical  $-N(R_4)SO_2R_6$  pour  
lequel  $R_4$  est un radical phényle substitué par un atome d'halogène, isole le  
s produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement  
acceptable.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
F FR 01/00602

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07D205/04 C07D401/12 C07D403/12 C07D417/12 A61K31/397  
A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 406 112 A (ESTEVE LABOR DR) 2 January 1991 (1991-01-02) claims	1-21
A	US 4 242 261 A (CALE ALBERT D JR) 30 December 1980 (1980-12-30) the whole document	1-21
A	WO 97 01556 A (NOVONORDISK AS ;OLESEN PREBEN H (DK); HANSEN JAN BONDO (DK)) 16 January 1997 (1997-01-16) claims	1-21
A	WO 99 01451 A (MIDDLETON DONALD STUART ;ALKER DAVID (GB); PFIZER LTD (GB); MAW GR) 14 January 1999 (1999-01-14) cited in the application page 45 -page 46	6-21

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*8\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 May 2001

Date of mailing of the international search report

14/05/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.  
P R 01/00602

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0406112 A	02-01-1991	FR 2649100 A	04-01-1991
		AT 116293 T	15-01-1995
		AU 622332 B	02-04-1992
		AU 5793790 A	03-01-1991
		CA 2020097 A,C	30-12-1990
		DD 298911 A	19-03-1992
		DE 69015471 D	09-02-1995
		DE 69015471 T	18-05-1995
		DK 406112 T	03-04-1995
		ES 2029160 A	16-07-1992
		GR 3015040 T	31-05-1995
		HU 54641 A,B	28-03-1991
		HU 9400012 A	28-09-1994
		JP 3038565 A	19-02-1991
		KR 9405012 B	09-06-1994
		NO 175778 B	29-08-1994
		PT 94535 A,B	08-02-1991
		RU 2002739 C	15-11-1993
		US 5073646 A	17-12-1991
		ZA 9005044 A	29-05-1991
US 4242261 A	30-12-1980	AU 538138 B	02-08-1984
		AU 6061780 A	22-01-1981
		BE 884357 A	17-11-1980
		CA 1128939 A	03-08-1982
		CH 646954 A	28-12-1984
		DE 3027168 A	12-02-1981
		DK 311680 A,B,	20-01-1981
		EG 14720 A	31-03-1986
		ES 493498 D	01-07-1981
		ES 8106491 A	01-11-1981
		FR 2461703 A	06-02-1981
		GB 2058049 A,B	08-04-1981
		HK 385 A	11-01-1985
		IE 49945 B	08-01-1986
		IL 60375 A	31-07-1983
		IT 1141609 B	01-10-1986
		JP 1003186 B	19-01-1989
		JP 1524424 C	12-10-1989
		JP 56025153 A	10-03-1981
		KR 8402233 B	06-12-1984
		NL 8004165 A	21-01-1981
		PH 15057 A	03-06-1982
		PT 71581 A	01-08-1980
WO 9701556 A	16-01-1997	SE 448993 B	30-03-1987
		SE 8005235 A	20-01-1981
		SG 26284 G	08-03-1985
		ZA 8003778 A	30-09-1981
WO 9901451 A	14-01-1999	AU 6299396 A	30-01-1997
		EP 0842172 A	20-05-1998
		JP 11508540 T	27-07-1999
		US 6022868 A	08-02-2000
		AU 726708 B	16-11-2000
		AU 8806298 A	25-01-1999
		BG 103992 A	31-07-2000
		BR 9810544 A	05-09-2000

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int: 1st Application No

PL ... R 01/00602

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9901451 A		CN 1261887 T	02-08-2000
		EP 1023285 A	02-08-2000
		HR 20000002 A	31-12-2000
		JP 2000511207 T	29-08-2000
		NO 996115 A	22-02-2000
		PL 338004 A	25-09-2000

---



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D-----e internationale No

101/7R 01/00602

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D205/04 C07D401/12 C07D403/12 C07D417/12 A61K31/397  
A61P25/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 406 112 A (ESTEVE LABOR DR) 2 janvier 1991 (1991-01-02) revendications	1-21
A	US 4 242 261 A (CALE ALBERT D JR) 30 décembre 1980 (1980-12-30) le document en entier	1-21
A	WO 97 01556 A (NOVONORDISK AS ;OLESEN PREBEN H (DK); HANSEN JAN BONDO (DK)) 16 janvier 1997 (1997-01-16) revendications	1-21
A	WO 99 01451 A (MIDDLETON DONALD STUART ;ALKER DAVID (GB); PFIZER LTD (GB); MAW GR) 14 janvier 1999 (1999-01-14) cité dans la demande page 45 -page 46	6-21



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

\*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

\*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

\*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

\*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

\*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

7 mai 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

14/05/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Chouly, J

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatif

membres de familles de brevets

D. le Internationale No

FR 01/00602

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0406112 A	02-01-1991	FR 2649100 A	04-01-1991
		AT 116293 T	15-01-1995
		AU 622332 B	02-04-1992
		AU 5793790 A	03-01-1991
		CA 2020097 A,C	30-12-1990
		DD 298911 A	19-03-1992
		DE 69015471 D	09-02-1995
		DE 69015471 T	18-05-1995
		DK 406112 T	03-04-1995
		ES 2029160 A	16-07-1992
		GR 3015040 T	31-05-1995
		HU 54641 A,B	28-03-1991
		HU 9400012 A	28-09-1994
		JP 3038565 A	19-02-1991
		KR 9405012 B	09-06-1994
		NO 175778 B	29-08-1994
		PT 94535 A,B	08-02-1991
		RU 2002739 C	15-11-1993
		US 5073646 A	17-12-1991
		ZA 9005044 A	29-05-1991
US 4242261 A	30-12-1980	AU 538138 B	02-08-1984
		AU 6061780 A	22-01-1981
		BE 884357 A	17-11-1980
		CA 1128939 A	03-08-1982
		CH 646954 A	28-12-1984
		DE 3027168 A	12-02-1981
		DK 311680 A,B,	20-01-1981
		EG 14720 A	31-03-1986
		ES 493498 D	01-07-1981
		ES 8106491 A	01-11-1981
		FR 2461703 A	06-02-1981
		GB 2058049 A,B	08-04-1981
		HK 385 A	11-01-1985
		IE 49945 B	08-01-1986
		IL 60375 A	31-07-1983
		IT 1141609 B	01-10-1986
		JP 1003186 B	19-01-1989
		JP 1524424 C	12-10-1989
		JP 56025153 A	10-03-1981
		KR 8402233 B	06-12-1984
		NL 8004165 A	21-01-1981
		PH 15057 A	03-06-1982
		PT 71581 A	01-08-1980
		SE 448993 B	30-03-1987
		SE 8005235 A	20-01-1981
		SG 26284 G	08-03-1985
		ZA 8003778 A	30-09-1981
WO 9701556 A	16-01-1997	AU 6299396 A	30-01-1997
		EP 0842172 A	20-05-1998
		JP 11508540 T	27-07-1999
		US 6022868 A	08-02-2000
WO 9901451 A	14-01-1999	AU 726708 B	16-11-2000
		AU 8806298 A	25-01-1999
		BG 103992 A	31-07-2000
		BR 9810544 A	05-09-2000

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatif

nombres de familles de brevets

De e internationale No

FR 01/00602

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9901451 A		CN 1261887 T	02-08-2000
		EP 1023285 A	02-08-2000
		HR 20000002 A	31-12-2000
		JP 2000511207 T	29-08-2000
		NO 996115 A	22-02-2000
		PL 338004 A	25-09-2000
-----			

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**